UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 mars 2013,

Sur un sujet dédié à :

Le Pharmacien d'Officine face à la prise en charge de l'Infertilité en Lorraine

pour obtenir

le DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par **Charlène MORESI**

née le 29 Janvier 1987 à Gérardmer (88)

Membres du Jury

Président :	**B. FAIVRE,**	Professeur, Faculté de pharmacie de Nancy
Directeur de thèse :	**B. LEININGER-MULLER,**	Professeur, Faculté de pharmacie de Nancy
Juges :	**C. DILIGENT,**	Médecin biologiste, Praticien Hospitalier à la Maternité régionale de Nancy
	A. SINDT,	Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier à la Maternité Régionale de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Max HENRY
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie **Présentation**

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et Bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie clinique*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Biologie cellulaire, Hématologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Julien PERRIN	*82*	*Hématologie biologique*
Marie SOCHA	*81*	*Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et Santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*

Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie galénique*
Natacha DREUMONT	*87*	*Biologie générale, Biochimie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Coumba NDIAYE	*86*	*Epidémiologie et Santé publique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Disciplines du Conseil National des Universités* :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques
85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé
87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Je remercie **Mme Brigitte LEININGER**, mon directeur de thèse, pour son aide précieuse. Elle m'a toujours soutenue dans mon projet de thèse, même quand les circonstances ne s'y prêtaient pas, et nous avons rebondi ensemble pour finaliser ce sujet qui me tenait à cœur. Je la remercie pour sa patience, sa disponibilité et ses judicieux conseils qui m'ont accompagnée lors de ces deux dernières années.

Je remercie **Mme Béatrice FAIVRE** d'avoir accepter de présider mon jury de thèse. Son professionnalisme et sa qualité d'enseignante ont contribué à ce choix. Son implication dans le système de formation du pharmacien a appuyé mon choix.

Je remercie **Mme Catherine DILIGENT** et **Mme Audrey SINDT** d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse alors que nous ne nous connaissions pas. Leur pratique professionnelle au sein de la maternité régionale universitaire de Nancy faisait d'elles des personnes de choix pour juger mon travail. Je les remercie pour leur accueil et le temps qu'elles vont me consacrer, d'une part à la lecture de ma thèse puis à la soutenance.

Je remercie **Mme Monique DURAND**, Présidente de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine, qui a permis la diffusion du questionnaire, pilier de cette thèse, à l'ensemble des pharmacies de Lorraine.

Je remercie **Mme Alexandrine LAMBERT** pour son aide dans l'élaboration du questionnaire et son interprétation.

Je remercie le **Dr Miguel Jean**, chef du service de médecine et de biologie de la reproduction du CHU de Nantes et, le **Dr Thomas Fréour**, pharmacien biologiste dans le même service. Malgré la distance, ils n'ont pas hésité à s'intéresser à notre projet et partager avec nous leur expérience.

Je remercie **Mme Isabelle Le Berre**, titulaire de la pharmacie du Tholy ainsi que toute la sympathique équipe : **Loïc, Sylvie** et **Emilie**. Isabelle m'a donnée la chance de faire mon stage d'initiation et de 6° année au sein de son officine, et chacun a su me transmettre son savoir. Je ferai tout mon possible pour ne pas les décevoir et être à la hauteur de ce qu'ils m'ont appris et de la profession.

Je remercie mes parents, **Chantal et Jean-Pierre MORESI,** pour m'avoir permis d'en être là aujourd'hui. Je les remercie pour m'avoir donné la chance de réaliser mes études et de m'avoir toujours soutenue dans les moments où je perdais pieds. Ils ont toujours su me faire relativiser et me changer les idées quand il le fallait. Ils ont toujours fait passer mon bien être et ma santé avant ma réussite.

Je remercie **Damien GERMAIN**, mon cher et tendre, qui m'a supportée toutes ces années, surtout pendant les périodes de révisions où mon humeur était très fluctuante. Il a su m'accompagner au rythme de mes rires et mes pleurs. Je le remercie surtout pour m'avoir suivi d'une part à Nancy, lorsque ma deuxième année s'annonçait difficile, et d'autre part, d'avoir tout quitté de nouveau, lorsque j'ai voulu rentrer dans les Vosges pour mon projet professionnel.

Je remercie mes frères et sœurs aînés, **Gaëtan et Déborah**, qui m'ont toujours protégée et donnée cette soif d'apprendre. D'aussi longtemps que je me souvienne, ils me montraient toujours comment faire les choses, dessiner sans dépasser alors que je savais à peine marcher, faire les exercices du Bescherelle de 3 ans supérieurs à mon programme… Ce n'était pas toujours drôle, mais ça m'a bien servi ! Merci à eux, ils ont illuminé mon enfance, ont toujours été présents pendant mes études, et j'ai hâte de partager avec eux tout les bons moments que la vie nous réserve !

Je remercie mes amis, les plus anciens, qui sont restés présents alors même que nos routes se séparaient et que je me faisais une joie de retrouver chaque week-end. Et je remercie mes amies de fac, pour ne citer que Laetitia, Adeline, Camille, Marie, et Clarisse : on a affronté tout les TPs, TDs, exams ensemble, on s'est toujours serrées les coudes et surtout, on a partagé tellement de « délires » et soirées, que ces années pharma resteront magiques pour moi.

Table des matières

Table des figures

Table des tableaux

Liste des abréviations

ACAS : anticorps anti-spermatozoïdes

ACM : anticorps monoclonaux

AMH : hormone anti-mullérienne

CNOP : Conseil national de l'Ordre des pharmaciens

DNC : délai nécessaire à concevoir

DPC : développement professionnel continu

DOPK : dystrophie ovarienne polykystique

EPP : évaluation des pratiques professionnelles

FCC : formation continue conventionnelle

FIV : fécondation in vitro

FSH : Follicle-stimulating Hormone

GEU : grossesse extra-utérine

GnRH = LHRH : *Gonadotropin Releasing Hormone = Luteinizing Hormone Releasing Hormone*

HBPM : héparines de bas poids moléculaire

hCG : hormone chorionique gonadotrophique

hMG : ménotropine (Human Menopausic Gonadotrophine)

HSG : hystéro-salpingographie

HTA : hypertension artérielle

IAC : insémination artificielle avec sperme du conjoint

IAD : insémination artificielle avec sperme d'un donneur

ICSI : *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*

IIC : insémination intra-cervicale

IIU : insémination intra-utérine

IM : intra-musculaire

IMC : indice de masse corporelle

IMSI : Morphologically Selected Sperm Injection

IST : infection sexuellement transmissible

IV : intra-veineux

IVG : interruption volontaire de grossesse

LH : Luteinizing Hormone

OAT : oligoasthénotératospermie

OGDPC : organisme gestionnaire du développement professionnel continu

PMA : procréation médicalement assistée

SC : sous-cutané

SDHA : sulfate de déhydroépiandrostérone

SHH : système hypothalamo-hypophysaire

SHO : syndrome d’hyperstimulation ovarienne

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

T3 : Tri-iodothyronine

T4 : thyroxine

TMS : taux de migration survie

TSH : Thydroïd Stimulating Hormone

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

mL : millilitres

°C : degré Celsius

pg : picogramme

µg : microgramme

UI : unité internationale

j : jour

/ : par

> : supérieur

< : inférieur

GLOSSAIRE

Adhérences : voiles fins ou épais qui peuvent entourer les ovaires et les trompes, et empêcher la fécondation.

Condylome : lésion bénigne et indolore ressemblant à une verrue située dans l'appareil génital (vulve, vagin, col de l'utérus, anus, testicule, anus et verge) dû à un papillomavirus dont la transmission est sexuelle.

Conisation : intervention chirurgicale consistant en l'ablation d'un fragment de tissu en forme de cône à la base du col de l'utérus.

Cryptorchidie : absence de descente d'un ou deux testicules dans les bourses à la naissance.

Drilling : micro perforations des ovaires par technique chirurgicale.

Fibrome : tumeur bénigne de l'utérus formée de tissus fibreux et musculaire.

Hypospadias : malformation du fœtus masculin, qui se manifeste par l'ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité.

Hydrocèle : épanchement de liquide aqueux entre les deux feuillets de la tunique vaginale enveloppant le testicule.

Hydrosalpinx : collection de liquide séreux dans la partie terminale d'une ou des deux trompes.

Myome : voir Fibrome.

Phimosis : rétrécissement de l'extrémité du prépuce qui interdit le décalottage.

Salpingite : infection des trompes utérines.

Synéchie utérine : appelée aussi **syndrome d'Asherman** est un accolement plus ou moins étendu des parois utérines l'une à l'autre.

Vaporisation au laser : destruction au laser de lésions cervicales.

Varicocèle : présence de varices autour d'un testicule pouvant altérer la fécondité masculine.

Avant propos

2010…c'est l'année où Robert Geoffrey Edwards, un physiologiste britannique, pionnier dans la médecine reproductive et notamment dans les méthodes de fécondation *in vitro* (FIV), a reçu le prix Nobel de médecine. C'est grâce à lui qu'est née, le 25 juillet 1978, Louise Brown, le tout premier « bébé-éprouvette ».

Il a débuté dans la recherche fondamentale sur la fécondation dans les années 1950, ce qui laisse à penser que les problèmes d'infertilité ne datent pas d'hier. Mais qu'en est-il aujourd'hui ?

En 2012, il est établi que 15 % des couples consultent un médecin au moins une fois dans leur vie pour une infertilité primaire ou secondaire durant depuis plus de 1 an.

À l'heure actuelle, de nombreux facteurs environnementaux sont montrés du doigt pour leur action néfaste sur les gamètes. La pollution, le tabac, l'alcool, et bien d'autres éléments retentissent sur notre reproduction. Notre alimentation jouerait un rôle important sur la fertilité.

Aussi, il faut noter que notre société a bien évolué : les premières grossesses surviennent à l'âge de 29 ans en moyenne actuellement, contre 24 ans en 1970. Ceci peut être la conséquence d'études plus longues, de carrières professionnelles féminines…

De plus, une demande de plus en plus forte d'aide à la procréation est née de la part des femmes dont la ou les premières unions ont échoué, et qui veulent de nouveau fonder une famille à un âge forcément plus avancé.

Tout cela n'est nullement sans conséquence sur la fertilité.

Depuis ces dernières années, beaucoup de progrès ont été réalisés dans le traitement de l'infertilité et de la procréation médicalement assistée (PMA). Des prescriptions arrivent de plus en plus à l'officine, mais quelle est la place du pharmacien ? Est-il suffisamment informé en termes de recommandations, conseils liés à ces prescriptions ?

Sous l'impulsion d'un article publié dans la revue *Impact Pharmacien* de mars 2011, par les Docteurs *Miguel Jean,* chef du service de médecine et de biologie de la reproduction au CHU de Nantes, et *Fréour Thomas,* pharmacien biologiste dans le même service, nous

nous sommes entretenus avec eux : ils nous ont confortés dans l'idée que les officinaux sont parfois démunis face aux couples infertiles se présentant dans leur pharmacie. Ils en ont pris conscience et c'est pourquoi, depuis 2008, ils organisent des sessions de formation à Nantes sur la prise en charge des couples infertiles à l'officine.

Avec leur soutien et leur aide, nous avons rédigé un questionnaire sur l'infertilité et sa prise en charge à l'officine que nous avons diffusé auprès des pharmaciens de la Région Lorraine.

En dehors de l'analyse des résultats de notre enquête et des conclusions qui en découlent, cette thèse a également pour objectif de constituer un document destiné aux pharmaciens d'officine : en effet, comme nous le verrons dans cette thèse, ils en expriment le besoin. Nous rappellerons donc les notions associées à l'infertilité et sa prise en charge, les techniques de PMA actuellement proposées aux couples infertiles ainsi que les médicaments utilisés dans les protocoles de stimulation ovarienne. Enfin, les conseils que le pharmacien d'officine est susceptible de prodiguer face aux demandes des couples concernés seront également évoqués.

PARTIE I :
INFERTILITÉ ET PRISE EN CHARGE

PARTIE 1 : Infertilité et prise en charge

Cette première partie va nous permettre d'aborder les différents aspects de l'infertilité et sa prise en charge. Tout d'abord, nous rappellerons quelques définitions, puis nous verrons les différentes étiologies et les facteurs de risque d'infécondité. Ensuite, seront détaillés les interrogatoires et examens nécessaires pour établir le bilan d'infertilité, suivis du choix de la technique et des différentes stratégies thérapeutiques proposées selon les cas.

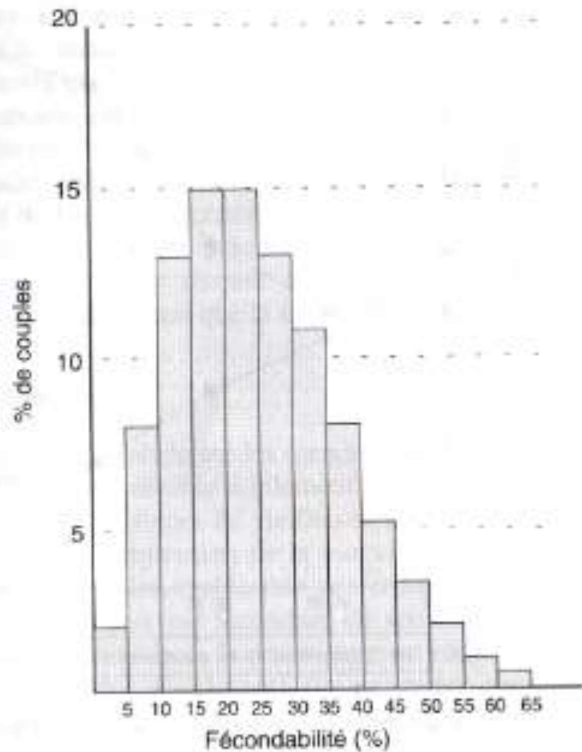
1. Définitions et épidémiologie

- **Fertilité et infertilité**

La **fertilité** est définie comme l'aptitude à concevoir. Un individu ou un couple est donc dit fertile s'il est apte à obtenir une grossesse. Dans le cas contraire, on parle d'**infertilité** : c'est l'incapacité à procréer [1][2].

L'infertilité peut être primaire ou secondaire : elle est primaire en absence de grossesse après un minimum d'un an de rapports sexuels non protégés chez une femme qui n'a jamais eu d'enfants, et secondaire si cette femme a déjà eu une ou plusieurs grossesses [3].

Il existe plusieurs degrés de fertilité dont on verra les définitions, mais avant tout, il est nécessaire d'aborder la notion de **fécondabilité** : elle représente la probabilité d'obtenir une grossesse à chaque cycle menstruel et on l'utilise pour exprimer le degré de fertilité. Elle est de l'ordre de 25 % quand la fertilité est normale mais elle varie de 0 à 65 % d'un couple à l'autre du fait de différents facteurs (Figure 1). Par exemple, la date des rapports sexuels dans le cycle menstruel a une influence (Figure 2) : elle est maximale au moment de l'ovulation, c'est-à-dire en moyenne entre le 13ème et le 15ème jour du cycle pour un cycle de 28 jours [1]. On peut voir également que l'âge de la femme est un facteur majeur, puisque la fécondabilité passe de 25 % en moyenne à 20 ans, à une fécondabilité presque nulle à 45 ans [3].



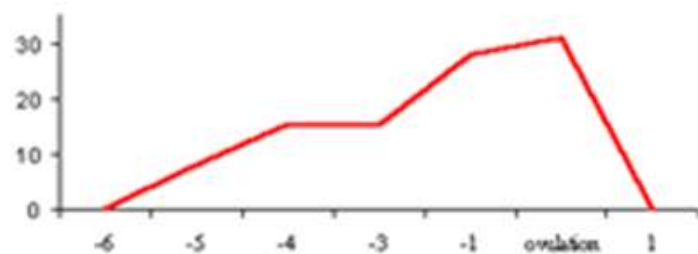


Figure 1 : variation de la fécondabilité des couples jeunes [3].

Figure 2 : pourcentage de conception en fonction du jour du cycle [1].

De la fécondabilité, dépend un autre indice : le **Délai Nécessaire à Concevoir** (DNC). Ce délai exprimé par le rapport 1/fécondabilité, se définit par le temps qui s'écoule entre l'arrêt de toute contraception et l'obtention d'une grossesse. Pour 80 % des couples français dont le taux de fécondabilité moyen est de l'ordre de 25 %, le DNC est de 4 cycles. On le considère pathologique lorsqu'il dépasse 2 ans. Ce n'est en général qu'à ce terme que sont réalisés les explorations et les traitements de l'infertilité [3]. Après la durée de l'infertilité, la conduite à tenir est aussi fonction de l'âge de la femme [4].

Les différents degrés de fertilité sont décrits de la manière suivante :

- ***<u>L'hyperfertilité</u>***

C'est le cas de couples dont le taux de fécondabilité est supérieur à 50 %, ce qui correspond à un DNC inférieur à 2 cycles. Environ 5 % des couples en France seraient hyperfertiles [3].

- ***L'hypofertilité***

Elle se définit par une difficulté à concevoir, qui se traduit en pratique par un allongement du délai de conception :

- Hypofertilité modérée : fécondabilité inférieure à 10 %,
- Hypofertilté sévère : fécondabilité inférieure à 5 %.

Dans ce cas, le DNC est supérieur à 10 cycles, ce qui concerne 15 % des couples [2][3].

- ***La stérilité***

C'est l'impossibilité totale de concevoir à un moment donné. Elle se définit également par une fécondabilité nulle, c'est-à-dire une incapacité totale de procréer naturellement temporairement et réversiblement, ou définitivement et irréversiblement selon les cas. La stérilité est toujours involontaire. Elle concernerait 2 à 5 % des couples [2].

2. Etiologies

L'infertilité représente un réel problème de santé publique puisque environ 15 % des couples consultent un médecin au moins une fois dans leur vie pour une infertilité primaire ou secondaire durant depuis plus de 1 an [4].

Parmi les causes d'infertilité, 33% sont strictement féminines et 21% masculines. Majoritairement, dans 39% des cas, une cause à la fois féminine et masculine est découverte. Les 7% restant représentent l'infertilité inexpliquée, c'est-à-dire l'absence de cause évidente (Figure 3) [1].

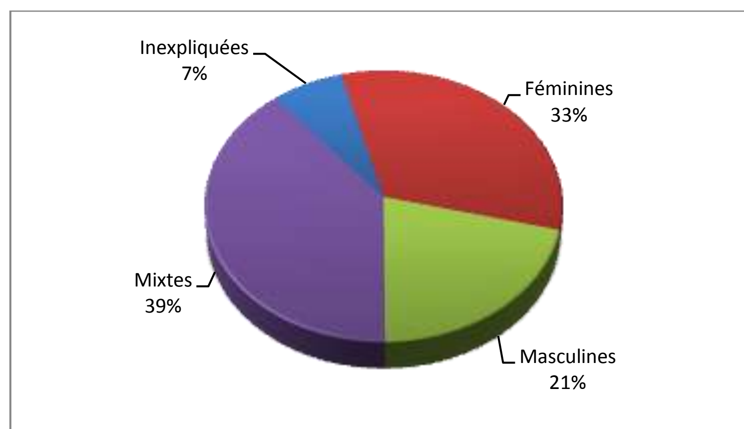


Figure 3 : répartition des causes d'infertilité [1].

2.1 Etiologies féminines

Chez la femme, la principale cause d'infertilité (30 à 35 %) est représentée par les troubles ovulatoires, suivie de près par les obstructions tubaires (26 %).

2.1.1 Anomalies de l'ovulation

Elle est recherchée systématiquement lors d'une consultation.

L'ovulation peut être totalement absente (anovulation) ou présente mais de mauvaise qualité (dysovulation). Ceci se traduit par l'absence de production d'un ovocyte fécondable. Les troubles de l'ovulation peuvent être dus à un dysfonctionnement des ovaires eux-mêmes (origine ovarienne) ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire (origine centrale) [5][6][7].

- **Origine ovarienne (anovulation primaire)**
  - Hypogonadisme ovarien congénital ou acquis : anomalie chromosomique (Syndrome de Turner), chimiothérapie, radiothérapie, toxiques, ménopause précoce (plus de follicule fonctionnel avant 40 ans), hypothyroïdie, infection par le VIH, maladies auto-immunes [4][8].
  - Dystrophie ovarienne : syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [4].
  - Tumeur ovarienne.
  - Insuffisance lutéale…

- **Origine centrale (anovulation secondaire)**
  - Hypogonadisme hypogonadotrope (maladie congénitale) [4].
  - Facteurs psychogènes : choc psychologique, anorexie, stress…
  - Exercices intensifs : grandes sportives, les danseuses en compétition [5].
  - Tumeurs de l'hypophyse (hyperprolactinémie) [4]…

2.1.2 Obstacles mécaniques

Au niveau des trompes ou de l'utérus, les obstacles mécaniques peuvent être la conséquence d'infections génitales ou survenir à la suite de manœuvres gynécologiques

(après grossesse extra-utérine, post-partum, interruption volontaire de grossesse). L'obstacle utérin peut avoir aussi pour origine une malformation [9], des polypes ou un fibrome.

Ces obstacles vont empêcher la fécondation, voire la nidation [5].

2.1.3 Causes cervicales

La glaire cervicale peut être secrétée de façon inadéquate (quantité, qualité, pH, présence d'anticorps anti-spermatozoïdes). De ce fait, les spermatozoïdes ne pourront pas féconder l'ovocyte. Ces anomalies peuvent être dues à des infections, des dysfonctionnements des glandes endocervicales ou être consécutives à des traitements de lésions du col de l'utérus (conisation, électro-coagulation) [5].

2.1.4 Endométriose

L'endométriose est caractérisée par des localisations anormales de la muqueuse utérine (ovaires, trompes, cavité péritonéale). Elle entraîne une inflammation locale et crée une résistance à la progestérone : la sortie de l'ovocyte, le transport du sperme ou de l'embryon (si une fécondation a eu lieu) seront compromis [10]. La muqueuse utérine est impropre à la nidation [5].

2.1.5 Exposition *in utero* au Distilbène

Le diéthylstilbestrol (DES) est un œstrogène de synthèse (le premier à pouvoir être administré par voie orale) qui fut commercialisé sous le nom de **Distilbène®** ou **StillbestrolBorne®** entre les années 1950 et 1977 en France. Malheureusement, ce médicament s'est révélé être, à posteriori, nocif pour les enfants exposés *in utéro* à cette molécule, notamment les sujets de sexe féminin puisqu'il est responsable de malformations de l'utérus et d'anomalies de la glaire cervicale [5][6].

2.2 Etiologies masculines

Chez l'homme, ce sont les anomalies des spermatozoïdes qui sont la cause de la majeure partie des infertilités. L'oligoasthénozoospermie représente la cause principale, suivie de l'asthénozoospermie, de la tératozoospermie et de l'oligozoospermie.

Les inféconditéss masculines peuvent être classées en 4 groupes : les anomalies des spermatozoïdes, les anomalies du plasma séminal, les troubles de l'éjaculation et de l'érection, et les stérilités inexpliquées [11][12].

2.2.1 Anomalies des spermatozoïdes

- Asthénospermie

= défaut de mobilité des spermatozoïdes. Au-moins 40% des spermatozoïdes sont mobiles dans le sperme. En dessous de ce seuil, on parle d'asthénozoospermie.

- Tératospermie

= taux anormalement élevé de spermatozoïdes anormaux. En dessous de 30 % de formes typiques, on parle donc de tératospermie. Les anomalies peuvent intéresser toutes les parties du spermatozoïde (tête, flagelle) et sont généralement dues à un dysfonctionnement de la spermatogenèse.

- Oligospermie

= nombre insuffisant de spermatozoïdes. Normalement, le sperme contient au-moins 20 millions de spermatozoïdes par ml.

Elle constitue l'anomalie des spermatozoïdes la plus fréquente (70% des cas) et est presque toujours associée à une asthénozoospermie et tératozoospermie : on parle alors d'oligo-asthéno-tératozoospermie (OAT). Les origines des OAT sont nombreuses (infections, toxiques, varicocèle…).

- Azoospermie

Elle se définit comme l'absence de spermatozoïdes dans l'éjaculat et peut être liée à :

- une absence de production par les testicules : *azoospermie sécrétoire ou non obstructive*. Dans ce cas, il peut exister une hypotrophie testiculaire, une élévation de la FSH mais la biopsie testiculaire est d'aspect normal. Elle a souvent une origine centrale, génétique (Syndrome de Klinefelter), ou acquise (chimiothérapie, radiations…).
- une obturation des canaux permettant l'extériorisation des spermatozoïdes (épididymes, canaux déférents ou canaux éjaculateurs) malgré une production normale de spermatozoïdes par les testicules : *azoospermie excrétoire ou*

obstructive. Dans ce dernier cas, les testicules sont cliniquement et histologiquement normaux, la FSH est normale, l'anomalie porte sur les voies excrétrices du sperme. L'obstruction peut être congénitale (agénésie des déférents, épididyme, vésicules séminales) ou acquise (traumatismes, chirurgie des bourses ou de la région inguinale, vasectomie, infections (gonococcie, tuberculose génitale, épididymite à *Chlamydiae)*).

- **Nécrospermie**

La nécrospermie est caractérisée par un pourcentage élevé de spermatozoïdes morts (>50%). Elle est souvent due à des infections. [2][11]

2.2.2 Autres causes

- **Anomalies du plasma séminal**

Une infection spermatique évolutive, une auto-immunisation contre leurs propres spermatozoïdes, ou un dysfonctionnement des glandes annexes de l'appareil génital mâle peuvent être la cause d'infertilité [11].

- **Troubles de l'éjaculation**

Les anéjaculations sont causes d'azoospermie. Il existe deux cas de figure : soit il y a absence totale d'éjaculation (origine neurologique chez les paraplégiques ou psychogène), soit il s'agit d'une éjaculation rétrograde (sperme éjaculé vers la vessie) qui s'observe au cours de la neuropathie diabétique, après chirurgie (résection du col vésical, prostate, sympathectomie lombaire) ou traitement par les α-bloquants (adénome de la prostate) [2].

- **Troubles de l'érection**

Les étiologies sont nombreuses et souvent associées à des origines psychologiques, neurologiques (neuropathie diabétique, sclérose en plaques), vasculaires (athérosclérose, vasculopathie diabétique) ou encore toxiques (alcool) ou iatrogènes (anti-hypertenseurs) [2].

3. Facteurs de risque d'infécondité

La fertilité peut être affectée par de multiples facteurs : âge de la femme et de l'homme, les maladies génétiques, diverses pathologies générales ou leurs traitements, l'exposition à certains produits toxiques, traumatismes, facteurs environnementaux, origine psychologique… Le médecin et le pharmacien pourront attirer l'attention sur certains comportements également susceptibles de diminuer les chances de procréer ou d'augmenter les complications durant la grossesse (fausse couche, malformations du foetus…).

3.1 Chez la femme

L'âge maternel et les facteurs infectieux sont les facteurs de risque les plus déterminants.

- **Âge maternel**

La fécondabilité est maximale à l'âge de 25 ans pour devenir presque nulle à 45 ans. Aussi, à partir de 38 ans, il existe des risques d'anomalies génétiques non négligeables, comme la trisomie 21 [3].

- **Infections génitales**

Les femmes ayant été touchées par des infections génitales ont plus de chance de voir leur fertilité diminuée. En effet, à l'issue d'infections sexuellement transmissibles, le risque est multiplié par 7,5 chez les femmes présentant une infertilité primaire et par 5,7 dans le cas d'une infertilité secondaire [3].

Les infections génitales liées à *Chlamydia* [13] et *Gonocoque* entre autres, multiplieraient les risques d'obstruction tubaire (représentant 26% des causes d'infertilité) par 32,1 pour une infertilité primaire et par 22 pour une infertilité secondaire [3].

- **Antécédents chirurgicaux**

Toute chirurgie abdominopelvienne peut être à l'origine d'adhérence tubopelvienne ou d'exérèse (ovaire, trompe…) : elle multiplie le risque d'infertilité primaire par 4,7 et secondaire par 7,1 [3].

- **Facteurs hygiéno-diététiques**

    - **Tabac et excès d'alcool et de drogues :** le tabac allonge le délai de conception, diminue la réserve ovarienne [14] et les taux de succès de l'AMP. Il augmente le risque de grossesse ectopique [15] et d'avortement spontané en début de grossesse [14]. C'est un facteur de risque des désordres menstruels et de ménopause précoce car il diminue le taux d'œstradiol [16].
    - **Poids extrêmes :** que ce soit l'excès de poids (obésité) ou la maigreur excessive (anorexie) chez la femme, ils entrainent des troubles de l'ovulation avec aménorrhée ou oligoaménorrhée [17], diminuant ainsi la fertilité.
    - **L'alimentation :** selon des données récentes, le statut nutritionnel d'une femme et son régime alimentaire auraient un rôle dans la fertilité. Des modèles diététiques spécifiques, riches en acides-gras oméga-3 et contenant des micronutriments, comme la vitamine D, ont révélé un impact sur la fertilité [18].

3.2 Chez l'homme

En dehors de cas particuliers comme certains traumatismes subits au niveau de l'appareil génital (torsion testiculaire, cryptorchidie) qui multiplient le risque d'azoospermie par 5, ou encore la présence d'une varicocèle qui augmente quant à elle le risque d'oligoasthénozoospermie par 4 environ [3], les facteurs de risque chez l'homme sont surtout liés à ses conditions de vie et son environnement.

- **L'âge paternel**

Bien que ce soit un facteur beaucoup moins important que chez la femme, l'homme, en vieillissant, voit le nombre de ses spermatozoïdes diminué significativement après l'âge de 55 ans. Comme pour la femme, un risque accru d'avoir un enfant anormal survient [3].

- **Infections génitales**

Comme chez la femme, mais dans des proportions moindres, les antécédents d'IST multiplient par 1,9 les infertilités primaires et par 5,8 les secondaires [3]. Infections et inflammation ont un effet néfaste sur la qualité du sperme pendant la phase aiguë de l'infection, mais une rémanence est possible même après guérison bactériologique complète. Il semblerait que le rôle des infections chroniques dans l'infertilité masculine soit sous-estimé [19] :

- Une urétrite chronique aurait un impact négatif sur la qualité du sperme.
- Le syndrome de la douleur pelvienne chronique provoquerait des anomalies morphologiques des spermatozoïdes et des modifications du plasma séminal,
- Une épididymite, une altération transitoire de la qualité du sperme.

- **Facteurs hygiéno-diététiques**

Le tabac, l'excès d'alcool et de drogues diminuent la numération spermatique. Le tabac modifie les paramètres standards du sperme [15] dont la qualité et mobilité des spermatozoïdes [14].

Chez l'homme, il ne semble pas avoir de corrélation étroite entre alimentation et fertilité, sauf en cas d'anorexie sévère [11].

Rappelons que les bains chauds et sauna altèrent la spermatogenèse [5].

3.3 Traitements médicamenteux

- **Chez la femme**

Voici une liste non exhaustive de certains traitements et leurs conséquences sur la fertilité :

- *Non rupture du follicule mature* : ibuprofène, AINS en général [20][21].
- *Hypogonadisme ovarien* : chimiothérapie et irradiation. C'est pourquoi une cryoconservation d'embryon au préalable doit être effectuée [22][23]. La congélation d'ovocytes et la cryopréservation du tissu ovarien sont des méthodes encore à l'étude [22][24].

- *Trouble de l'ovulation* : antidépresseurs, neuroleptiques, opiacés, oestrogènes (action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire : hyperprolactinémiants) [2][4][5][6].

- **Chez l'homme**

Les médicaments peuvent exercer une action à différents niveaux : aspect qualitatif ou quantitatif du sperme, libido, érection et éjaculation [4][5][11][25][26] :

- *Inhibition hypophysaire* : testostérone, analogues GnRH, stéroïdes anabolisants.
- *Effets anti-androgéniques* : cimétidine, spironolactone.
- *Anéjaculation* : antidépresseurs, phénothiazines, bétabloquants.
- *Dysfonctionnement érectile* : bétabloquants, diurétiques thiazidiques, metoclopramine, hypocholestérolémiants, anxiolytiques, antidépresseurs, antiépileptiques.
- *Altération qualitative ou quantitative de la spermatogénèse* : nitrofuranes, salazopyrine, kétoconazole, médicaments anticancéreux (alkylants+++)
- *Trouble de la libido* : antidépresseurs (IMAO, ISRS, tricycliques), neuroleptiques (sulpiride), thymorégulateur (lithium), béta-bloquants, diurétiques, antiépileptiques, anxiolytiques [5].

3.4 Facteurs de risque d'infécondité liés au couple

Certaines situations professionnelles sont plus à risque que d'autres :

- Environnement hostile et toxique : les métiers exposant aux radiations, aux ondes, à la chaleur (sidérurgie), aux métaux (plomb, mercure, manganèse, composés chromés), aux herbicides et pesticides diminuent la fertilité [5].
- Eloignement des deux partenaires : la mobilité géographique d'un des deux conjoints, des horaires décalés…diminuent la probabilité de conception par la diminution de la fréquence des rapports sexuels [3].

Or, la fréquence des rapports sexuels est importante. Plus les rapports sont fréquents, plus le DNC diminue et les chances de concevoir augmentent. Bien sûr, il faut tenir compte de la période ovulatoire, où la fécondabilité est maximale du treizième au quinzième jour du cycle [3].

De plus, la fertilité du couple diminue avec le temps, du fait des altérations féminines et masculines dues au vieillissement de chacun des partenaires, et du fait de la diminution de la fréquence des rapports sexuels. Un couple ayant 8 rapports par mois a 25 % de chance de procréer par cycle et un DNC de 6 environ, soit 6 mois. Par contre, si les rapports diminuent de moitié (4 par mois), les chances de procréation sont inférieures à 10% tandis que le DNC double (1 an) [6].

4. Conduite du bilan d'infertilité

Un bilan d'infertilité s'impose chez un couple après une période d'infertilité de deux ans en général, même si le médecin ajuste cette période en fonction de différents paramètres tel que l'âge de la mère.

Le médecin explore successivement les étapes de la fécondation, toutes susceptibles d'être perturbées. Pour commencer, il interroge le couple réuni, puis un bilan personnel de chaque partenaire est réalisé [27].

4.1 Interrogatoire du couple

- **Âge des conjoints**

Comme vu précédemment, c'est surtout l'âge de la femme qui importe. Le DNC est considéré pathologique au-delà de deux ans, délai retenu par l'OMS pour entreprendre des investigations. Toutefois, l'âge des partenaires peut faire modifier ce délai : passé 35 ans, le DNC peut être réduit à un an.

- **Profession du couple**

Celle-ci peut conditionner la vie sexuelle du couple : des horaires de travail ne concordant pas, des déplacements fréquents entraînent une diminution des rapports et de ce fait, une augmentation de l'hypofécondité [3]. Il faut également tenir compte de l'éventuelle toxicité de leur profession.

- **Durée de l'infertilité**

Le médecin s'enquerra de la durée de vie commune, de la date d'arrêt de tout moyen contraceptif, de la fréquence des rapports, pour connaître la durée d'infertilité du couple et savoir s'il est vraiment nécessaire de commencer une exploration.

Le médecin doit également demander s'il s'agit d'une première union et si l'un ou l'autre des deux conjoints a déjà eu un enfant ou une grossesse biologique avec un autre partenaire [3][4].

- **Nature primaire ou secondaire de l'infertilité**

Si à l'interrogatoire, aucune grossesse n'est recensée, on parle d'infertilité primaire. Dans le cas où il existe une ou des grossesse(s) antérieure(s), on parle d'infertilité secondaire. On s'interroge sur la facilité d'obtention de celle(s)-ci et leur(s) issue(s) : fausse couche spontanée, IVG, grossesse extra-utérine, accouchement normal ou pathologique ?

Pour finir, on se renseigne sur des cas similaires dans la famille, frères et sœurs, parents ayant également des difficultés à concevoir. Existe-il des maladies héréditaires ? Consanguinité ? [2]

4.2 Exploration de la fertilité féminine

4.2.1 Interrogatoire

Il permet de mettre en évidence les facteurs de risque d'infertilité et d'en déterminer l'étiologie [2][3][4].

- **Vie génitale**

  - Âge et date des premières règles, déroulement de la puberté, aspect des règles (caillots ?).
  - Les cycles : régularité, longueur, troubles (spanioménorrhées, aménorrhées, ménorragies, métrorragies).
  - Méthodes contraceptives utilisées : une contraception orale commencée très tôt a pu masquer des troubles du cycle; un stérilet posé chez une nulligeste augmente la probabilité de séquelles infectieuses si les partenaires ont été multiples (>3).

- Algies pelviennes au moment des règles.

- **Vie obstétricale**
  - *Grossesse(s) antérieure(s)* : demander s'il s'agissait du même partenaire ou non, si la grossesse a démarré facilement ou pas, s'il y a eu aide médicale à la procréation; préciser les modalités de l'accouchement (voie naturelle ou césarienne), les complications possibles (hémorragie de la délivrance, endométrite du post-partum).
  - *Fausse(s) couche(s)* : préciser le nombre, l'écart séparant plusieurs fausses couches, le mode d'expulsion (naturel, aspiration ou curetage).
  - *Interruption(s) volontaire(s) de grossesse (IVG)* : méthode utilisée (aspiration ou médicale), complications éventuelles, en particulier infectieuses.
  - *Grossesse(s) extra-utérine(s) (GEU)* : préciser les modalités de traitement (ablation de la trompe ou chirurgie conservatrice).

- **Antécédents médicaux**
  - *Maladies générales* : diabète, hypertension artérielle, troubles de la thyroïde, allergies.
  - *Antécédents infectieux* : salpingite, condylomes, infections bactériennes (Chlamydiae, Gonocoque, mycoplasme), sérologie (rubéole, hépatite B, toxoplasmose, VIH (Virus d'Immunodéficience Humaine)).
  - *Antécédents carcinologiques* : chimiothérapie, radiothérapie.
  - *Exposition in utero au distilbène (DES Syndrome)* : risque de malformations gynécologiques et augmentation du risque de complications au cours de la grossesse, d'avortement ou de grossesse extra-utérine.
  - Prises médicamenteuses ou traitement en cours.
  - *Exposition à des toxiques* : alcool, tabac, drogue.

- **Antécédents chirurgicaux**
  - Toute intervention chirurgicale abdominopelvienne (appendicite, salpingoplastie, kystectomie…) ayant pu entraîner des adhérences tubo-ovariennes ou une exérèse (salpingectomie, ovariectomie).

- Pathologies du col ayant entrainé une conisation, une vaporisation au laser, une cryothérapie pouvant modifier la qualité de la glaire cervicale.

4.2.2 Examens cliniques

Il s’agit d’un examen général et gynécologique [2][3][4] :

- *Poids et IMC* : les poids extrêmes (<45 kg ou >85 kg) peuvent entraîner des troubles de l'ovulation.
- *Pilosité :* la présence d'une pilosité au niveau des seins, du visage, de l'abdomen associée à une acné évoque un dérèglement hormonal
- *Examen des seins* : recherche d'une galactorrhée témoignant d’une hypersécrétion de prolactine intervenant sur la qualité de l'ovulation.
- *Palpation thyroïdienne* : un trouble de la fonction thyroïdienne peut avoir des répercussions sur l'ovulation.
- *Examen de l'appareil génital externe* : inspection de la vulve et de l’hymen, à la recherche de malformation(s) ou signes d’infection.
- *Examen au spéculum* : permet de voir le col de l'utérus et le vagin, et de détecter la présence d'une infection (leucorrhée), d'un polype ou encore une endométriose. Pratiqué à mi-cycle, cet examen permet de d’apprécier la qualité de la glaire cervicale, témoin de l’ovulation. Si elle est absente ou visqueuse, elle est un frein à l’ascension des spermatozoïdes.
- *Toucher vaginal* : permet de palper le contour de l'utérus, d’évaluer son volume, afin de dépister certaines anomalies comme les fibromes.

4.2.3 Examens complémentaires de première intention

Si l’interrogatoire et les examens cliniques ont amené à déterminer une cause probable d’infertilité, le praticien peut alors demander des examens complémentaires de première intention [4].

- **Courbe ménothermique** [2][3][4]

L’ovulation s’accompagne d’une élévation de la température corporelle de 0,4 à 0,5°C due à la sécrétion de progestérone par le corps jaune post-ovulatoire. C’est pourquoi

on propose aux femmes de prendre leur température rectal quotidiennement le matin au réveil, avec le même thermomètre afin d'établir des courbes de température, ou courbes ménothermiques, sur au moins deux cycles successifs. Grâce à ces courbes, on pourra visualiser :

- la régularité des cycles ;
- un décalage thermique témoin de l'ovulation : celle-ci se produit la veille de la montée thermique ;
- un plateau post-ovulatoire dont on notera la durée : les dérivés de la progestérone sécrétés à partir de l'ovulation maintiennent la température à ce niveau plus haut pendant 12 à 14 jours en absence de grossesse.

Les courbes sont donc un moyen simple et facile pour confirmer l'existence d'une ovulation, pour déterminer la période fertile (4 jours avant le décalage et 1 jour après) et fixer la date de certains examens (test post-coïtal, biopsie d'endomètre). Le cas échéant, elles permettent de diagnostiquer une grossesse si le plateau se prolonge au-delà du 15ème jour. La courbe de température est inutile en cas d'aménorrhée.

Pour finir, toute anomalie de la courbe de température fera prescrire un bilan hormonal à la recherche d'une cause de dysovulation.

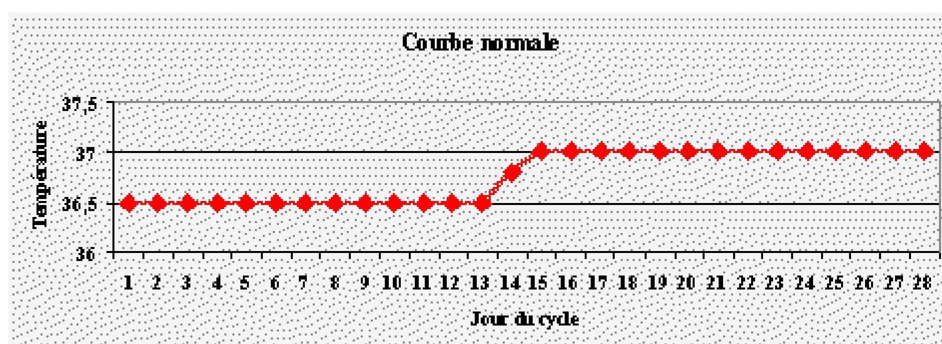


Figure 4 : courbe ménothermique normale [1].

- **Exploration de l'interaction sperme-glaire**

  - ***Test de Hühner ou test post-coïtal*** [2][4]

L'objectif du test est de vérifier la présence de spermatozoïdes dans la glaire cervicale, dont on a apprécié la qualité, et d'évaluer leur mobilité, leur nombre et leur survie. Le test doit être réalisé 6 à 12 heures après un rapport sexuel et environ 48 heures avant ovulation, calculée selon la courbe ménothermique. Il est conseillé au couple de précéder le test d'une période d'abstinence de deux à trois jours.

1ère étape : prélèvement et étude de la glaire

On prélève de la glaire au cours d'un examen gynécologique à l'aide d'une pipette Pasteur. Le praticien doit s'assurer du délai écoulé après le rapport sexuel.

L'échantillon ainsi prélevé sera observé afin d'analyser 4 paramètres, qui permettront d'établir le ***score d'Insler*** :

- L'ouverture du col cervical
- La filance : on mesure la longueur du filament obtenu par l'étirement de l'échantillon entre les deux branches d'une pince avant sa rupture (normalement 8 à 10 cm).
- La cristallisation : on dépose de la glaire sur une lame, on la laisse sécher à l'air libre et on observe son mode de cristallisation. La cristallisation complète en feuille de fougère est ce qui doit être observé dans les cas normaux.
- L'abondance

Tableau 1 : détermination du score d'Insler [2].

SCORE	1	2	3
Ouverture du col	Punctiforme	Ouvert	Béant
Abondance glaire	Minime	En goutte	En cascade
Filance	1-4 cm	5-8 cm	> 8 cm
Cristallisation	Linéaire	Partielle	Complète

La glaire sera estimée correcte si le score d'Insler est supérieur à 8.

<u>2ème étape : étude des spermatozoïdes dans la glaire</u>

On étudie la glaire prélevée entre lame et lamelle au microscope. Dix champs sont lus pour apprécier le nombre et la mobilité des spermatozoïdes.

Le test de Hühner est considéré comme positif s'il y a au moins 5 spermatozoïdes mobiles par champs et une glaire normale.

Si le test est négatif, un test de pénétration croisé devra être réalisé.

- ***<u>Test de pénétration croisé in vitro</u>*** [4][11]

Afin de rechercher l'origine (spermatozoïdes ou glaire) d'une anomalie du test de Hühner, on pratique ce test de pénétration croisé.

Il consiste à mettre en présence dans des tubes capillaires les spermatozoïdes du patient et la glaire cervicale de sa partenaire entre eux, mais aussi en présence d'une glaire et d'un sperme témoins. Si le test est négatif, il confirme l'incompatibilité sperme/glaire pouvant indiquer la pratique d'inséminations intra-utérine ou encore la recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes dans la glaire et le sperme.

4.2.4 Examens complémentaires de deuxième intention

- **<u>Bilan hormonal féminin</u>**

Il est indiqué lorsqu'il existe un trouble du cycle ou quand les courbes ménothermiques obtenues paraissent anormales. Il permet d'évaluer la fonction ovarienne, en jugeant de la qualité de la folliculogénèse, de l'ovulation et du corps jaune. Les dosages sont réalisés sur le plasma ou le sérum, et permettent d'étudier l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien. La plupart des hormones doivent être dosées à J3-J4 du cycle [3] sauf la progestérone qui doit l'être en fin de cycle.

- ***<u>Exploration du système hypothalamo-hypophysaire (HH)</u>***

On étudie ce système par le dosage de l'hormone folliculo-stimulante (Follicle-stimulating Hormone = FSH), de l'hormone lutéinisante (Luteinizing Hormone = LH), et de la prolactine. Les gonadotrophines (FSH et LH) sont sécrétées par l'antéhypophyse, sous contrôle de la gonadolibérine (GnRH), et stimulent l'ovaire. Leur dosage permettra donc de déterminer si les troubles de l'ovulation sont consécutifs à un dysfonctionnement du système HH, ou de l'ovaire lui-même.

FSH

C’est une hormone secrétée par l’antéhypophyse sous contrôle de la GnRH et des concentrations plasmatiques de l’œstradiol, progestérone, testostérone et l’inhibine qui exercent un rétrocontrôle.

Elle agit sur les cellules de la granulosa, augmente l’activité de l’aromatase et donc la production d’œstradiol. Elle favorise le développement de plusieurs follicules jusqu'à l'apparition d'un follicule dominant pendant la phase folliculaire, d’où son nom [28].

Le taux de FSH est normalement inférieur à 12mUI/mL. Si le taux est diminué, on est devant une insuffisance hypophysaire. En revanche, s’il est plus élevé, on est confronté à une insuffisance ovarienne [2].

LH

Elle est secrétée elle aussi par l’antéhypophyse sous contrôle de la GnRH et sous rétrocontrôle des concentrations plasmatiques de l’œstradiol, progestérone et testostérone. Chez la femme, son rôle essentiel est de déclencher l'ovulation qui survient entre 36 et 48 heures après le pic de LH et de maintenir le corps jaune [28].

Un dosage élevé de LH évoque un syndrome des ovaires polykystiques avec une ovulation rare et des aménorrhées [2].

Prolactine

C’est l’hormone de la lactation sécrétée par l’hypophyse [28].

Son dosage est intéressant car son élévation permanente (> 25 ng/mL) entraine une dysovulation avec aménorrhée et parfois une galactorrhée. Un taux très élevé, de l’ordre de 200 ng/mL orientera vers un adénome hypophysaire [2].

- ***Exploration de la fonction ovarienne***

Œstradiol

L’œstradiol est secrété par les follicules, sa concentration augmente progressivement au cours de la phase folliculaire sous influence de la FSH puis un pic en fin de cette même phase déclenche le pic de LH et donc l’ovulation. Ainsi, il reflète la maturation du follicule dominant et permet d'évaluer la fonction ovarienne [29].

Une œstradiolémie élevée à J3-J4, supérieure à 80 pg/ml, traduit sûrement une maturation ovocytaire accélérée et de mauvaise qualité [4].

Progestérone

Elle est synthétisée principalement par le corps jaune et exerce un rétrocontrôle sur la GnRH. Son taux ne s'élève qu'en deuxième partie de cycle. On recommande par contre de faire trois prélèvements consécutifs pour palier à une fluctuation très importante de son taux [30].

On dose donc la progestérone au début de la phase lutéale (J21-J22) pour évaluer la sécrétion du corps jaune lors de la suspicion d'une insuffisance lutéale en vue d'un plateau trop court sur la courbe de température [2].

Inhibine B

Synthétisée principalement par l'ovaire et le corps jaune, elle exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH. Sa concentration est maximale en milieu de phase lutéale, diminue progressivement puis augmente de nouveau au moment du pic de LH.

C'est un marqueur de la réserve ovarienne, une concentration inférieure à 45 pg/mL signe une réserve ovarienne médiocre [31].

Hormone anti-mullérienne (AMH)

Cette hormone est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules. Son taux circulant est constant tout au long du cycle et bien corrélé au nombre de petits follicules. Son dosage est l'un des meilleurs reflets de la réserve ovarienne [31].

- ***Exploration de la fonction androgénique***

Les androgènes sont sécrétés par les surrénales et les ovaires. Des taux plus élevés que la normale peuvent désigner un dérèglement ovarien. Sont dosés habituellement : la testostérone, l'androsténedione, la Δ4-androsténedione et le SDHA.

Des taux élevés sont corrélés aux signes cliniques d'hyperandrogénie (hirsutisme, virilisation). Seule la Δ4-androsténedione à un taux élevé, peut orienter vers la maladie des ovaires polykystiques [2].

- ***Exploration de la fonction thyroïdienne***

Un dysfonctionnement de la thyroïde peut entrainer des dysovulations.

Il est alors opportun de doser la thyréostimuline (Thydroïd Stimulating Hormone = TSH) puis la tri-iodothyronine (T3) et la thyroxine (T4) si nécessaire pour évaluer la fonction thyroïdienne [2].

En conclusion, les dosages isolés des différentes hormones ont peu de signification seuls : il faut coupler les différents résultats pour déterminer au mieux l'étiologie de l'infertilité par le bilan hormonal.

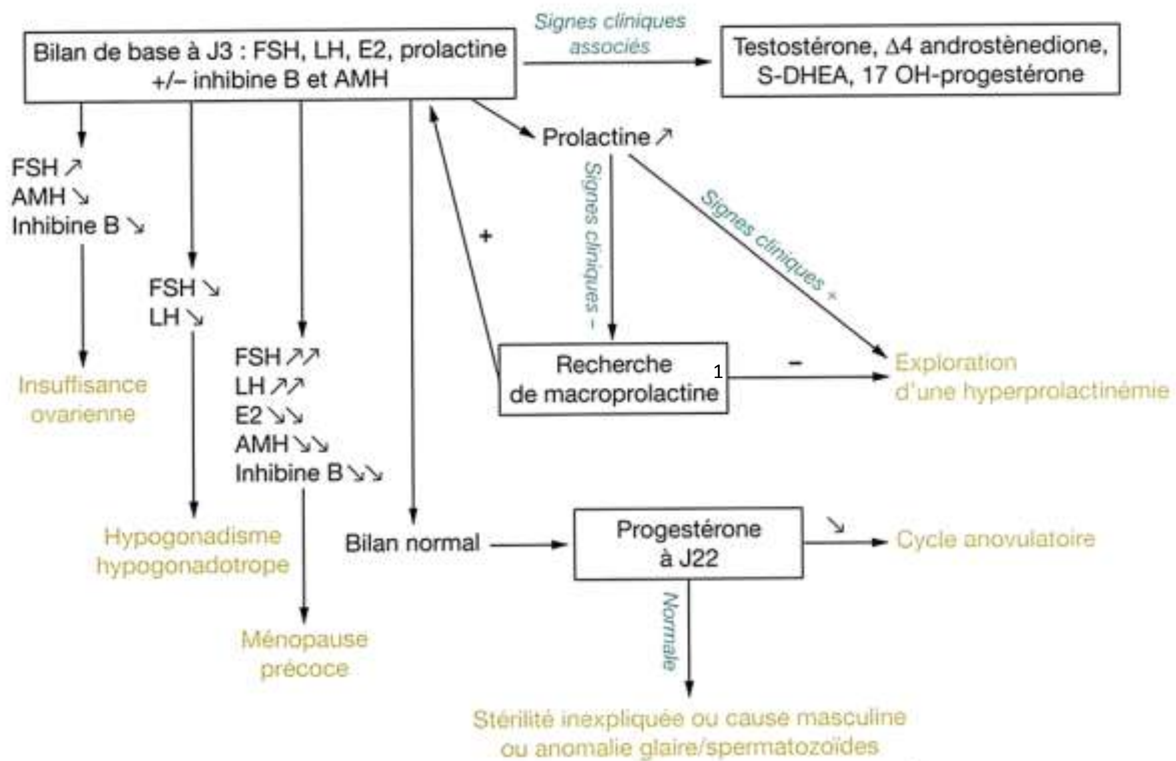


Figure 5 : bilan hormonal chez la femme [32].

[1] Macroprolactine : forme de prolactine de masse molaire élevée le plus souvent constituée d'un complexe prolactine–IgG dépourvue d'activité biologique. Elle est parfois responsable d'une fausse hyperprolactinémie (macroprolactinémie), alors que la concentration de prolactine monomérique biologiquement active est normale.

- <u>Echographie pelvienne</u>

C'est une méthode d'imagerie simple, non douloureuse et surtout non invasive, qui permet de visualiser :

- Le myomètre : recherche d'un fibrome ou malformations.
- L'épaisseur et la vascularisation de l'endomètre : facteur pronostic de l'implantation de l'œuf.
- L'ovaire : recherche d'un kyste isolé, d'un aspect polykystique, appréciation de la réserve ovarienne.
- Les trompes : recherche d'un hydrosalpinx.

Malheureusement, cette technique connait quelques défauts : par manque de précision, une pathologie intra-utérine (cloison, synéchie) ou une lésion tubaire (phimosis, adhérences) peuvent ne pas être diagnostiquées [3][33][34].

- <u>Hystéro-salpingographie (HSG)</u>

C'est le seul examen non invasif permettant d'évaluer la perméabilité tubaire. Il consiste à introduire par le col de l'utérus un produit radio-opaque et à suivre son cheminement dans les trompes et la cavité péritonéale sur des clichés radiologiques [34].

L'HSG doit être réalisée en première partie de cycle pour s'assurer qu'aucune grossesse n'est en cours, c'est l'une des contre-indications de cet examen. L'autre est les infections génitales, auquel cas, il faudra soigner la patiente et reporter l'examen [3][33].

Elle permet de diagnostiquer :

- Une malformation utérine,
- Une synéchie, polype, myome,
- Une obturation tubaire [34].

- <u>Biopsie d'endomètre</u>

C'est un examen réalisé à l'aide d'un cathéter plastique semi-rigide de petit calibre, muni d'un piston, permettant une aspiration de la muqueuse. Le prélèvement doit être réalisé 5 à 7 jours avant la date des prochaines règles.

Elle permet d'évaluer la qualité du corps jaune par observation de l'endomètre et de sa maturation. Un retard de maturation est le signe d'une insuffisance lutéale [3][33].

- **Cœlioscopie**

La cœlioscopie, encore appelée laparoscopie, est l'examen de la cavité abdominale, du pelvis et des organes génitaux plus précisément, par l'introduction d'une optique introduite par une petite incision ombilicale. C'est un acte chirurgical dangereux et qui nécessite une anesthésie générale.

Elle permet d'inspecter :

- L'utérus : position, taille, forme, anomalies (fibrome)
- Les trompes : phimosis, hydrosalpinx, aspect, présence d'adhérences
- Les ovaires : taille, forme, coloration, adhérences, kystes, endométriose
- La cavité péritonéale : adhérences emprisonnant trompes et ovaires, endométriose.

On peut également profiter de cet examen pour :

- contrôler la perméabilité tubaire : on injecte du bleu de méthylène à l'aide d'une canule cervicale et on visualise par vision cœlioscopique une éventuelle obstruction des trompes.
- Réaliser une biopsie de l'endomètre.
- Lever des adhérences (adhésiolyse), ponctionner des kystes, enlever des noyaux d'endométriose, autant de gestes thérapeutiques réalisés à ventre fermé (coeliochirurgie) [3][33][34].

- **Hystéroscopie**

C'est une exploration de la cavité utérine grâce à une fibre optique introduite dans la cavité cervicale. Elle se pratique sans anesthésie générale.

Elle permet :

- D'apprécier l'aspect de la muqueuse utérine
- De préciser des anomalies détectées à l'hystérographie : hyperplasie, myomes, polypes, malformations.
- De traiter des lésions directement telles qu'une synéchie, un petit polype… [34]

4.3 Exploration de la fertilité masculine

Comme pour la femme, les hommes peuvent être amenés à consulter lorsqu'il existe une cause de stérilité déjà diagnostiquée, parfois depuis l'enfance ou évidente dès le premier examen clinique (cryptorchidie majeure par exemple) ; ou encore s'il existe une infécondité du couple, qui amène les deux partenaires à consulter ensemble. La découverte d'une anomalie du spermogramme demandé de façon systématique, la femme ayant consulté seule son gynécologue et n'ayant pas à priori de cause évidente de stérilité (cycles réguliers et ovulatoires, absence d'antécédents tubaires) peut également amener l'homme à consulter [35].

4.3.1 Interrogatoire

Il est indispensable car il permet de déceler des facteurs de risque d'infertilité. Il doit préciser [2][11] :

- **Vie génitale**
  - Déroulement de la puberté.
  - Existence ou non d'une éjaculation.

- **Antécédents médicaux**
  - Maladies générales : diabète compliqué pouvant entraîner une éjaculation rétrograde, des troubles de l'érection, HTA, épilepsie, bronchopathie chronique dont certaines formes s'associent à des anomalies des spermatozoïdes (car analogie de structure entre les flagelles des spermatozoïdes et les cils qui tapissent les bronches) [34] et/ou insuffisance pancréatique évoquant une forme frustre de mucoviscidose (absence de déférents) [4].
  - Les traitements antérieurs : radiothérapie, chimiothérapie, stéroïdes…
  - Le mode de vie : tabagisme, alcoolisme, drogue, exposition à des toxiques professionnels.
  - Antécédents infectieux : oreillons à la puberté avec orchite, infections urinaires à répétition, prostatite, urétrite en rapport avec les germes sexuellement

transmissibles (gonocoque, mycoplasme, chlamydia…), tuberculose génitale, sérologie de l'hépatite B et du VIH.

- **Antécédents d'ordre uro-génitaux**
  - Traumatisme testiculaire.
  - Varicocèle : son caractère uni ou bilatéral et le traitement éventuel effectué (ligature, embolisation).
  - Torsion testiculaire : son caractère uni ou bilatéral, les séquelles testiculaires.

- **Antécédents chirurgicaux**
  - Traitement de hernie inguinale dans l'enfance : risque de section du déférent.
  - Cryptorchidie : son caractère uni ou bilatéral, les traitements médicaux et chirurgicaux effectués.
  - Cancer testiculaire et la pratique d'un curetage ganglionnaire rétropéritonéal, chirurgie pelvienne ou périnéale : risques de troubles de l'érection et de l'éjaculation.
  - Hypospadias : c'est une malformation caractérisée par l'ouverture du méat urinaire dans une zone atypique de la verge.
  - Adénomectomie ou résection du col vésical : risque d'éjaculation rétrograde.

- **Antécédents d'ordre obstétricaux**
  - Notion de paternité antérieure avec une autre partenaire.

4.3.2 Examen clinique

Il permet de déceler des anomalies morphologiques de l'appareil génital. Il doit commencer par un examen soigneux des organes génitaux sur le sujet en position debout et couché et intéresser :

- La verge : taille, cicatrice d'hypospadias ;
- Les testicules, dont on doit analyser outre le siège, le volume, la consistance et la sensibilité ;
- L'épididyme, qui sera examiné par la manœuvre de Chevassu, qui consiste à prendre entre le pouce et l'index le testicule et à faire remonter vers son pôle supérieur les

deux doigts qui finissent par rencontrer successivement la tête, le corps, puis la queue de l'épididyme et enfin l'anse épididymodéférentielle ;

- Les déférents, faciles à reconnaitre au sein des cordons spermatiques grâce à leur consistance ferme et le long desquels on recherche la présence d'éventuelles nodosités ;
- La prostate et les vésicules qu'on palpe lors du toucher rectal.
- Le scrotum : recherche d'une varicocèle, qu'il sera plus facile de mettre en évidence chez le sujet debout lors de la manœuvre de Valsalva.

On doit terminer par un examen général :

- Etude des caractères sexuels secondaires : taille, poids et degré de l'imprégnation androgénique (pilosité, morphotype (androïde ou gynoïde), développement musculaire…), taille et anomalies de la verge, aspect du scrotum.
- Recherche d'une gynécomastie : c'est l'hypertrophie du tissu mammaire, elle signe un dérèglement hormonal.

4.3.3 Examens complémentaires de première intention

- **Examen du sperme**

Le bilan d'une stérilité doit faire demander en première intention deux spermogrammes (qui évalue le nombre, la mobilité et la vitalité des spermatozoïdes) avec spermocytogramme (qui apprécie la morphologie des spermatozoïdes) et spermoculture (qui recherche une infection dans le sperme) à 2 à 3 mois d'intervalle (la durée normale de la spermatogénèse est de 74 jours). L'examen doit être réalisé dans un laboratoire fiable où le patient doit se rendre pour le recueil, trois jours après le dernier rapport sexuel.

Un examen standard consiste à déterminer les paramètres suivants :

- Le *volume* de l'éjaculat qui est normalement compris entre 2 et 6 mL (hypospermie en deçà et hyperspermie au-delà de ces normes) ;
- La *numération* exprimée en nombre de spermatozoïdes par mL ; elle permet de définir les azoospermies (absence de spermatozoïdes), les oligospermies (moins de 20 millions/mL) et les polyzoospermies (plus de 200 millions/mL) ;

- La *mobilité* exprimée en pourcentage de cellules mobiles dans l'heure qui suit le recueil et si possible, à distance, en ne tenant compte que des spermatozoïdes ayant une trajectoire à peu près rectiligne ;
- Le *pourcentage de spermatozoïdes à « morphologie normale »*, évalué grâce au spermacytogramme ; l'étude morphologique doit préciser si les anomalies intéressent plus fréquemment la tête des spermatozoïdes (tête allongée, microcéphalie, macrocéphalie…), la pièce intermédiaire ou le flagelle (absent, court, enroulé, double) ;
- Le *pourcentage de cellules vivantes*, déterminé à l'aide de colorants vitaux, notamment lorsque la mobilité est diminuée ;
- La *présence de cellules d'origine sanguine*, qui permet de dépister les leucospermies (plus de 10^6 leucocytes/mL), témoin d'une infection spermatique ou d'une inflammation des voies génitales et les hématospermies (présence de sang dans le sperme) [11].

4.3.4 Examens complémentaires de deuxième intention

Les examens complémentaires de deuxième intention sont indiqués en fonction des constatations de l'examen clinique et des résultats des examens de 1ère intention.

- Echographie scrotale et endorectale [4]

L'*échographie scrotale* permet de caractériser précisément les testicules (taille, masse, situation, volume), d'explorer l'épididyme à la recherche d'une malformation, d'un kyste et de vérifier la présence ou l'absence des déférents. Elle permet parfois de mettre en évidence une hydrocèle ou varicocèle. Ses indications sont nombreuses (douleur, modification du volume, irrégularité à la palpation testiculaire, gynécomastie…)

Quant à elle, ***l'échographie endorectale*** permet de visualiser la prostate qui peut présenter des séquelles de prostatites ou des kystes, causes d'obstruction et d'azoospermie excrétoire. Elle permet d'étudier les vésicules séminales qui peuvent être absentes, dilatées ou normales, et l'ampoule déférentielle avec l'abouchement des canaux déférents. Elle est indiquée en première intention en cas d'anomalie congénitale de l'appareil uro-génital, en deuxième intention en cas de suspicion d'azoospermie excrétoire, de pathologie du tractus génital bas, d'un contexte d'infection.

- **Bilan hormonal**

La FSH, LH et testostérone sont trois hormones impliquées dans la spermatogénèse : leur dosage a donc un intérêt clinique. Bien sûr, les dosages hormonaux ne sont pratiqués que devant un mauvais spermogramme afin d'essayer d'en déterminer l'origine, et principalement s'il existe une azoospermie ou oligospermie sévère [27].

- ***La FSH***

Sécrétée par l'hypophyse, elle règle la production des spermatozoïdes. Elle agit sur les tubes séminifères au niveau des cellules de Sertoli [28].

Une augmentation de sa valeur de base traduit une perturbation de la spermatogénèse [3] : une FSH élevée signe une altération majeure des tubes séminifères au niveau testiculaire et une stérilité à priori définitive [34]. Elle a une orientation diagnostique en faveur d'une pathologie d'origine sécrétoire. Une FSH anormalement basse est le fait d'une insuffisance antéhypophysaire, ce qui se traduit par un arrêt de la spermatogénèse [3].

- ***La LH***

Comme la FSH, elle est sécrétée par l'antéhypophyse. Elle agit au niveau des cellules de Leydig en stimulant la sécrétion de testostérone [28]. Elle voit également son taux abaissé en cas d'insuffisance antéhypophysaire [3].

- ***La testostérone***

Elle est le reflet de la fonction endocrine du testicule. Elle module la sécrétion de LH et agit directement sur la production spermatique et le spermatozoïde lui-même [28].

Son dosage couplé à celui des gonadotrophines permet de diagnostiquer un hypogonadisme et de déterminer sa nature (hyper-, normo-, ou hypogonadotrope) :

- Si les valeurs de FSH, LH et testostérone sont abaissées : insuffisance antéhypophysaire
- Si FSH et LH élevées et testostérone abaissée : atteinte du testicule [3].

- ***La prolactine***

Son dosage est indiqué lors de troubles de la libido ou de l'érection, ou en cas d'hypoandrisme (faible expression des caractères sexuels secondaires) associé à des taux faibles de FSH et testostérone [2].

Les étiologies d'hyperprolactinémie sont principalement les causes iatrogènes, une hypothyroïdie ou encore une tumeur hypophysaire [3].

- ***L'inhibine B***

Elle est sécrétée par les cellules de Sertoli pour contrôler rétroactivement la sécrétion de FSH. Sa sécrétion est elle-même contrôlée par l'interaction avec les cellules germinales.

Elle constitue un marqueur de la spermatogénèse, de sa qualité [2].

- ***L'AMH***

Elle peut être dosée chez l'adulte uniquement dans le plasma séminal. Sa présence est considérée comme un bon marqueur de la spermatogénèse en cas d'azoospermie sécrétoire [2].

- ***L'œstradiol***

Ce dosage est indiqué en cas de gynécomastie. Un taux anormal fait rechercher une imprégnation exogène ou une cause tumorale [2].

- **Biopsie testiculaire** [3][2][6]

C'est un acte qui consiste à recueillir un fragment de tissu de l'intérieur du testicule, pratiqué soit en percutané, avec une aiguille, soit de manière chirurgicale (ouverture du scrotum), sous anesthésie (respectivement locale et générale). C'est le seul examen de certitude pour l'étude de la spermatogénèse et pour caractériser une azoospermie.

L'analyse histologique peut montrer les résultats suivants :

- *une absence totale de cellules germinales* : c'est le « Sertoli cell only syndrome ». C'est classique de l'azoospermie sécrétoire. On observe souvent chez ces patients un taux de FSH élevé et les testicules sont peu développés (hypotrophie testiculaire). Il n'y a aucune possibilité thérapeutique.

- *une spermatogenèse normale* : ce qui est couramment observé en cas d'azoospermie excrétoire
- *un arrêt de la maturation spermato-génétique* : seuls quelques spermagonies ou quelques spermatocytes sont visibles.
- *une hypospermatogenèse* : certains tubes séminifères fonctionnent correctement alors que d'autres sont vides de spermatozoïdes.

En outre, la biopsie testiculaire a maintenant un but thérapeutique plutôt que diagnostique. En effet, elle permet de recueillir des spermatozoïdes testiculaires mobiles dans les cas d'azoospermie non excrétoire, et ceux-ci peuvent alors être utilisés en microinjection (ICSI).

- Analyses complémentaires sur le sperme

- ***Spermoculture*** [2][3]

Elle est réalisée lorsqu'on recherche une infection. Il s'agit de mettre le sperme prélevé dans les meilleures conditions d'asepsie en culture dans des milieux appropriés. La spermoculture est considérée comme positive si la concentration en bactéries, aérobies et anaérobies confondues, dépasse 1000 unités formant colonies (UFC). Le ou les germes une fois identifiés, un antibiogramme est effectué.

- ***Test de migration survie***

Ce test permet d'isoler des spermatozoïdes mobiles afin d'évaluer leur concentration et d'évaluer leur survie après conservation de 24h à température ambiante. Il est effectué en cas d'anomalies du spermogramme/spermocytogramme ou du test post-coïtal de Hühner [3].

Le résultat obtenu permettra d'orienter le couple vers la méthode d'AMP la plus appropriée.

- ***Recherche d'anticorps anti-spermatozoïdes (ACAS)***

La recherche d'auto-anticorps dans le sperme (mais aussi dans le plasma sanguin ou la glaire) est programmée lorsqu'une asthénozoospermie avec agglutination spontanée des spermatozoïdes est constatée. Les auto-anticorps sont dépistés et dosés à l'aide des tests d'agglutination (*Mar-test* et *test aux immunobilles)* [3].

- ***Biochimie du plasma séminal*** [2][3]

Le plasma séminal contient des marqueurs biologiques reflétant l'activité sécrétoire des différentes portions de la voie séminale et des glandes annexes.

Leur dosage est donc indiqué en cas d'azoospermie pour orienter sur l'origine excrétoire ou sécrétoire de celle-ci. Il est également réalisé lorsqu'une infection est suspectée.

Une azoospermie excrétoire sera marquée par une diminution variable des marqueurs selon le niveau de l'obstruction : en effet, la diminution se fait toujours en aval de la zone obstruée sécrétant habituellement le marqueur. On observera en même temps une diminution du pH du plasma séminal.

Par contre, dans le cas contraire, c'est-à-dire d'une azoospermie sécrétoire, tous les marqueurs seront normaux.

L'agénésie des vésicules séminales est une pathologie qui peut être révélée par une hypospermie et un taux de fructose proche de zéro. Dans ce cas, les sécrétions prostatiques ne sont plus diluées par les sécrétions séminales, ce qui peut entrainer une concentration anormalement élevée des marqueurs prostatiques.

Pour finir, tous les marqueurs peuvent être abaissés en cas de lésions infectieuses.

Tableau 2 : Biochimie du sperme [3].

ORIGINE ANATOMIQUE	MARQUEURS	VALEURS DE REFERENCE (µmol/éjaculat)
Epididyme	L-carnitine	650
	α1-4 glucosidase	60
Vésicules séminales	Fructose	13
Prostate	Zinc	2,5
	Acide citrique	52
	Phosphatases alcalines	1200

- ***Autres examens***

Ils peuvent être demandés en deuxième intention, ou d'emblée si l'on suspecte une cause particulière ; mais la plupart sont rarement pratiqués.

Microscopie électronique

Elle permet de mettre en évidence les anomalies ultrastructurales des spermatozoïdes, notamment en cas d'asthénozoospermie ou tératozoospermie sévère [3].

L'analyse microvidéographique automatisée

C'est une méthode sophistiquée qui permet de filmer les spermatozoïdes afin d'étudier de façon très fine leur mobilité [4].

Evaluation du pouvoir fécondant du sperme

On retrouve le test post-coïtal de Hühner et le test de pénétration croisée que l'on a déjà évoqué.

A ces deux tests s'ajoute les ***tests de fécondance*** : ils sont disponibles dans les laboratoires spécialisés, destinés à étudier les différentes phases de l'interaction entre les spermatozoïdes et l'ovocyte, telles que la reconnaissance de la fixation sur la zone pellucide (hemi zona assay), la réaction acrosomique, la fusion entre le spermatozoïde et la membrane de l'ovocyte de hamster (hamster test), la modification de la chromatine du spermatozoïde. Ces différents tests se font tous sur les spermatozoïdes migrés du test de migration survie [2][3].

- **Examen à visée génétique**

  - ***Caryotype***

Il est prescrit en cas d'azoospermie sécrétoire et d'oligospermie sévère en raison de la fréquence accrue d'anomalies génétiques dans ces cas. Il met en évidence des anomalies de nombre (aneuploïdie) ou de structure (translocation, inversion) des chromosomes.

Une des anomalies de nombre les plus courantes est le syndrome de Klinefelter : au lieu d'être porteur d'un chromosome Y et d'un X, les cellules contiennent un Y et deux X (XXY). Ces hommes présentent une atrophie testiculaire et une spermatogenèse altérée [3].

- ***<u>Chromosome Y</u>***

Grâce à la biologie moléculaire, qui permet de déceler des anomalies géniques par différentes techniques (*PCR ou Hybridation in situ*), on a pu mettre en évidence des microdélétions au niveau du chromosome Y. Ces microdélétions sont recherchées systématiquement devant toute azoospermie non obstructive ou toute oligoasthénozoospermie sévère (< 5 millions) [3][4].

On s'intéressera à deux gènes dont le chromosome Y est porteur : le gène SRY qui intervient dans la différentiation sexuelle (bras court) et le gène AZF qui contrôle la spermatogénèse (bras long).

Une délétion au niveau du gène SRY aura pour conséquence de bloquer la différentiation et induira un phénotype de Turner.

En revanche, une délétion au niveau du gène AZF aura différentes conséquences sur la spermatogenèse en fonction du locus touché :

- AZFa et AZFb : microdélétions les moins fréquentes mais les plus sévères. Il y a absence totale de spermatogenèse.
- AZFc : délétions plus fréquentes. Selon l'étendue de la délétion, l'homme présente une azoospermie ou une oligospermie sévère. Une ICSI est possible mais il y a néanmoins risque de transmettre cette altération chromosomique à l'enfant s'il est de sexe masculin [2].

- ***<u>Mutation du gène CFTR</u>***

La recherche des mutations du gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) n'est réalisée que devant une azoospermie avec agenésie des déférents. On considère que ce tableau est une forme frustre de mucoviscidose, et donc associé à des mutations du gène CFTR.

Une mutation mise en évidence chez l'homme impose une étude génétique de la partenaire : il faut s'assurer qu'elle n'est pas porteuse au cas où une technique d'AMP avec spermatozoïdes du conjoint est envisagée.

- <u>Recherche de sperme dans les urines</u>

En cas d'hypospermie, d'oligospermie ou même d'azoospermie, et dans un contexte de neuropathie diabétique ou d'antécédents chirurgicaux du périnée, il faut penser à la possibilité d'une éjaculation rétrograde et rechercher la présence de spermatozoïdes dans les urines [2].

Pour ce test, il convient d'alcaliniser les urines 2 à 3 jours avant le recueil. Le patient doit ensuite uriner dans un récipient après recueil d'éjaculat par masturbation. On recherche ensuite la présence de spermatozoïdes par microscopie dans les urines. Si le test est positif, on oriente le couple vers une technique d'AMP en fonction du nombre de spermatozoïdes isolés [3].

5. Stratégie thérapeutique et choix de la technique d'AMP

5.1 Stratégie thérapeutique

5.1.1 Traitements chirurgicaux

La chirurgie de la reproduction a fortement évolué ces dernières années. Cette évolution est une conséquence de l'essor des techniques de procréation assistée et en particulier de la fécondation in vitro (FIV). On privilégiera les techniques mini invasives en particulier endoscopiques (cœlioscopie, hystéroscopie).

- <u>Chez la femme</u> [3][37][38]

La chirurgie trouve de nombreuses indications chez la femme, elle permet de résoudre les infertilités mécaniques.

La cœlioscopie diagnostique, abordée au §4.2.4 de cette même partie, permet, en plus d'orienter sur l'étiologie de l'infertilité, de faire de la chirurgie réparatrice. La *cœliochirurgie* permet de traiter :

- Les adhérences
- Les trompes oblitérées

- Les hydrosalpinx
- Les fibromes interstitiels et sous-séreux
- L'endométriose
- Les ovaires micropolykystiques, en deuxième intention quand le citrate de clomifène est inefficace (« drilling »).

Elle peut également être utilisée pour la reperméabilisation des trompes.

L'hystéroscopie (§4.2.4) permet quant à elle de réaliser :

- La résection d'une cloison utérine (malformation utérine)
- L'ablation d'un fibrome sous-muqueux ou d'un polype intracavitaire.
- Le traitement d'une synéchie
- Une hystéroplastie d'agrandissement chez une femme dont l'utérus est petit du fait de la prise de DES par sa mère (« utérus distilbène »).

La chirurgie donne donc aux femmes la possibilité d'avoir une grossesse spontanée suite à la correction chirurgicale des anomalies utéro-pelviennes, ou facilite les techniques d'AMP, et en améliore leur taux de réussite.

- **Chez l'homme** [3][37][38]

La chirurgie est une pratique moins courante chez l'homme que chez la femme. Elle est utilisée pour traiter :

- *la cryptorchidie* : cette pathologie doit être diagnostiquée le plus tôt possible, et si une opération est nécessaire, il est recommandé de la faire vers l'âge de deux ans. Elle peut être responsable d'azoospermie ou oligospermie, soit la cause d'une infertilité congénitale. C'est pourquoi il est essentiel de la prendre en charge dès que possible.
- *une varicocèle* : comme nous l'avons déjà vu, la varicocèle est responsable à 22% de l'infertilité chez l'homme. L'opération permet d'améliorer le spermogramme dans certains cas, mais l'intérêt de cette chirurgie est contesté. Seuls les hommes avec un sperme anormal seront traités.
- *l'azoospermie excrétoire* : qu'elle soit d'origine infectieuse, suite à une blessure de la voie excrétrice lors d'une chirurgie scrotale (kyste épididymaire) ou inguinale, ou congénitales (agénésies vésiculo-déférentielle).

- une vasectomie : certains patients ont un nouveau projet d'enfant après une vasectomie, il est alors possible de réaliser une vaso-vasostomie pour remettre le canal déférent en continuité et ainsi rendre sa fertilité au patient. Elle n'est pas sans risque et les échecs restent possibles.
- les anomalies de la verge comme le phimosis.

Pour finir, la chirurgie trouve son intérêt premier chez l'homme pour le *recueil du sperme*. La biopsie testiculaire et le prélèvement épidymaire micro-chirurgical permettent de prélever le sperme respectivement au niveau du testicule et de l'épididyme. A savoir que la seconde méthode sera privilégiée car le sperme n'est pas souillé de sang et il exclut l'hématome testiculaire et son risque de nécrose du testicule. Le sperme ainsi obtenu sera utilisé pour une FIV avec ICSI.

5.1.2 Traitements médicamenteux

- **Le couple**

Chez la femme comme chez l'homme, il est parfois nécessaire d'instaurer un traitement *antibiotique* lorsqu'une infection génitale a été diagnostiquée. Ces infections génitales étant l'une des principales causes d'infertilité, il ne faut pas les négliger.

Dans le cadre d'une stérilité immunologique, une *corticothérapie* peut être instaurée pour son action immunosuppressive [2].

- **Chez la femme**

Les traitements médicamenteux les plus courants concernent les dérèglements hormonaux, causes de troubles de l'ovulation ou du maintien de la phase lutéale. Les traitements que l'on va alors aborder sont en relation avec ces derniers.

En cas de troubles de l'ovulation, un traitement étiologique sera instauré si possible. Par exemple, nous avions vu que l'hyperprolactinémie pouvait induire une anovulation, il est alors judicieux de traiter l'hyperprolactome par un agoniste dopaminergique tel que la bromocriptine (Parlodel® 2,5 mg) ou le lisuride (Dopergine® 0,2 mg). Ce traitement est souvent suffisant pour rétablir une fertilité normale chez la femme.

Par contre, en absence de causes identifiées, les troubles de l'ovulation seront abordés avec un traitement inducteur de l'ovulation. Ce traitement peut s'avérer suffisant pour obtenir une grossesse spontanée. Il est considéré depuis la loi de bioéthique de 1994 comme une technique d'AMP à part entière [3] : il sera détaillé dans la partie II.

Pour ce qui est de l'insuffisance de la phase lutéale, un traitement à base de progestatif sera nécessaire.

- **Chez l'homme**

Il existe une multitude de traitements correspondant aux nombreuses formes cliniques. Il est clair que nous ne pourrons pas tous les aborder. On notera que dans la plupart des cas, un traitement étiologique devra être envisagé en premier lieu, puis un traitement symptomatique sera instauré si nécessaire.

C'est le cas de ***l'hypogonadisme gonadotrope*** :

- lorsqu'il est acquis, le traitement de la cause est le premier traitement établi. Par exemple, si un prolactinome est à l'origine, l'administration d'agoniste dopaminergique comme la bromocriptine permettra de rétablir une spermatogénèse normale.
- Lorsqu'il est congénitale ou que le traitement étiologique est insuffisant : l'administration de testostérone pourra rétablir la virilisation, alors que l'administration pulsatile de LH-RH ou de gonadotrophines (HCG+/-FSH) aura pour action de rétablir la spermatogenèse [3].

S'il existe un ***dysfonctionnement érectile***, il faut tout d'abord instaurer un traitement étiologique (diabète, troubles hormonaux…). Si le trouble n'est pas rétabli et que l'état de santé du patient le permet, il lui sera proposé un traitement médicamenteux à base d'inhibiteurs de la phosphodiestérase 5 (PDE5), mieux connu sous le nom de Viagra® (sildénafil), Cialis® (tadalafil) et Lévitra® (varfénafil) [2].

Une androgénothérapie massive mais brève permet de supprimer la spermatogenèse pour faire disparaître les antigènes et donc les anticorps en cas de stérilité d'origine auto-immune [39].

5.1.3 Recours à l'AMP

Si toutefois une grossesse spontanée n'apparait pas après chirurgie et/ou traitements médicamenteux, le couple sera orienté vers la technique d'AMP la plus adaptée à leur cas.

5.2 Choix de la technique

Suite au bilan du couple et de chaque partenaire, les étiologies de l'infertilité sont établies dans la plupart des cas, même si parfois aucune cause évidente n'est révélée (infertilité inexpliquée). Une estimation des chances de conception naturelle, du taux de succès escompté, des risques des différents traitements sera faite et exposée au couple.

Ensuite, après concertation de l'équipe pluridisciplinaire, le parcours d'AMP paraissant le plus approprié au cas sera proposé sachant qu'il n'existe pas de hiérarchie d'efficacité entre les différentes méthodes d'AMP. La proposition repose donc sur la situation, et intègre des éléments relatifs à l'âge et la durée de l'infertilité. Le délai souhaitable de prise en charge doit également être établi. En effet, une prise en charge plus rapide doit se faire si la femme à 35 ans ou plus [36].

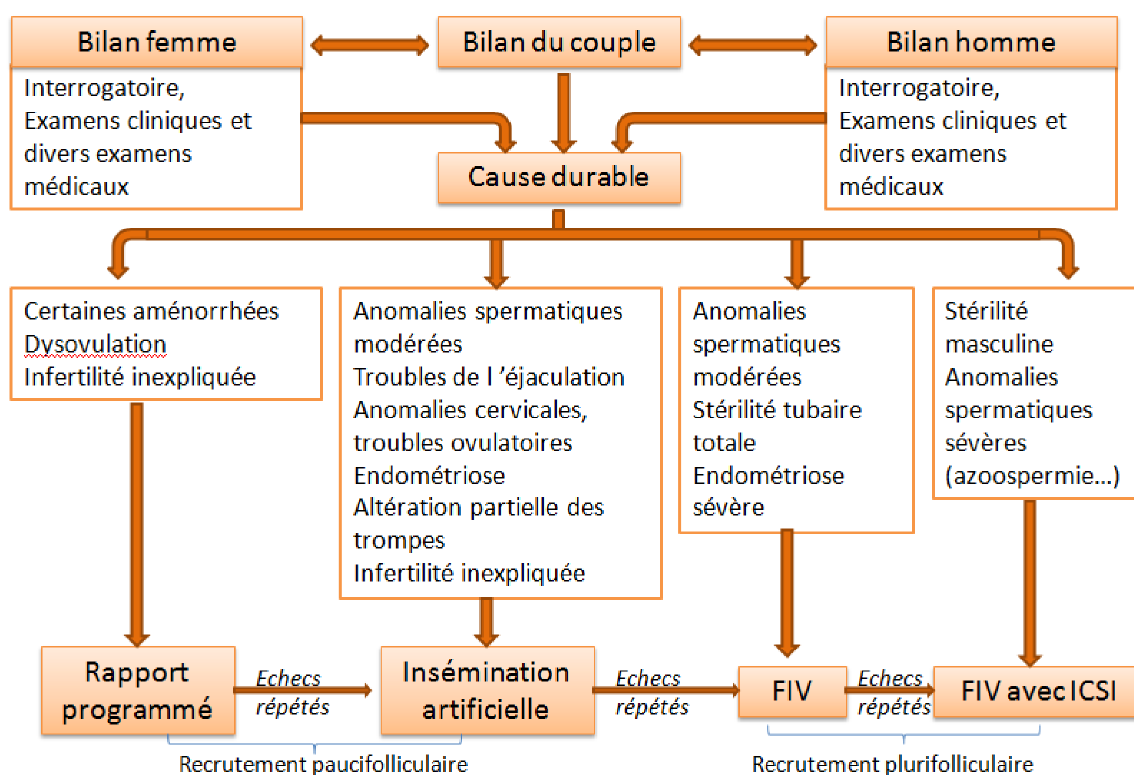


Figure 6 : prise en charge du couple infertile [31].

En absence de proposition thérapeutique évidente, ou si celle-ci ne convient pas au couple, le médecin doit proposer et expliciter les solutions alternatives qui existent, telles l’adoption ou l’accueil d’embryons.

PARTIE II :
La Procréation Médicalement Assistée

PARTIE II :
La Procréation Médicalement Assistée

Cette deuxième partie est dédiée à la procréation médicalement assistée. Nous verrons dans l'ordre énoncé : la définition de l'AMP, son cadre réglementaire, ainsi que les méthodes utilisées pour préparer les gamètes, en vue de la réalisation des différentes techniques d'AMP, dernier point abordé dans cette partie.

1. Cadre légal de l'AMP

D'après la loi n° 94-654 du 29 juillet 1994, aux termes de l'article L2141-1du Code de la Santé Publique : «L'Assistance Médicale à la Procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle ainsi que toute technique d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel »

Après révision en juillet 2011 de la loi de bioéthique (LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011), une nouvelle définition de l'AMP est parue dans l'Article L2141-1 du code de la santé publique : « L'assistance médicale à la procréation s'entend des pratiques cliniques et biologiques permettant la conception in vitro, la conservation des gamètes, des tissus germinaux et des embryons, le transfert d'embryons et l'insémination artificielle. »

Depuis 1994, la législation française encadre l'activité d'assistance médicale à la procréation. La loi de bioéthique a été révisée en juillet 2011 et ne cesse d'évoluer pour s'adapter au mieux aux nouvelles techniques médicales et thérapeutiques, et mode de vie des couples [40][41][42].

- **L'AMP : dans quels cas ?**

L'assistance médicale à la procréation peut exclusivement être pratiquée dans les deux cas suivants (Article L2141-2 modifié par la LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 33) :

- pour remédier à une infertilité masculine et/ou féminine dont le caractère pathologique est médicalement constaté
- pour éviter la transmission à l'enfant ou à un membre du couple d'une maladie d'une particulière gravité.

Aucun recours à l'AMP ne peut être revendiqué pour « convenance personnelle ».

- **L'AMP : pour qui ?**

Toujours selon *l'article L2141-2 modifié par la LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 33 :*

« L'homme et la femme formant le couple doivent être vivants, en âge de procréer et consentir préalablement au transfert des embryons ou à l'insémination. Font obstacle à l'insémination ou au transfert des embryons le décès d'un des membres du couple, le dépôt d'une requête en divorce ou en séparation de corps ou la cessation de la communauté de vie, ainsi que la révocation par écrit du consentement par l'homme ou la femme auprès du médecin chargé de mettre en œuvre l'assistance médicale à la procréation. »

Un tel dispositif entraîne des interdits : une personne célibataire ne peut entrer dans ce processus, de même que deux personnes de même sexe, ou encore les couples séparés ou désunis. Il est à noter que les couples ne doivent plus apporter la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans [40].

- **L'AMP : les techniques**

Article L2141-1

« La liste des procédés biologiques utilisés en assistance médicale à la procréation est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé après avis de l'Agence de la biomédecine. »

« Toute technique visant à améliorer l'efficacité, la reproductibilité et la sécurité des procédés […] fait l'objet, avant sa mise en œuvre, d'une autorisation délivrée par le directeur général de l'Agence de la biomédecine après avis motivé de son conseil d'orientation.

« La technique de congélation ultra-rapide des ovocytes est autorisée. »

« La mise en œuvre de l'assistance médicale à la procréation privilégie les pratiques et procédés qui permettent de limiter le nombre des embryons conservés. L'Agence de la

biomédecine rend compte, dans son rapport annuel, des méthodes utilisées et des résultats obtenus. »

- **L’AMP : une mise en œuvre selon des conditions précises**

Article L2141-10 modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 36

« La mise en œuvre de l'assistance médicale à la procréation doit être précédée d'entretiens particuliers des demandeurs avec les membres de l'équipe médicale. »

L’équipe pluridisciplinaire doit vérifier la motivation du couple et leur rappeler les possibilités ouvertes par la loi en matière d'adoption. Ils doivent les informer sur les techniques d’AMP (procédés, taux de réussite, échecs, effets secondaires, risques, pénibilités, contraintes). Ils doivent également leur rappeler qu’il est impossible de réaliser un transfert des embryons conservés en cas de rupture du couple ou de décès d'un de ses membres.

Un dossier-guide reprenant les dispositions législatives et réglementaires relatives à l’AMP et l’adoption d’une part, et le descriptif des techniques d’autre part, leur est remis. La demande ne peut être confirmée qu’à l’expiration d’un délai de réflexion d’un mois à l’issue du dernier entretien et la confirmation de la demande est faite par écrit

- **L’AMP : une activité soumise à autorisation**

Article L2142-1 modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 30

« Les activités cliniques d'assistance médicale à la procréation, à l'exception de l'insémination artificielle et de la stimulation ovarienne, ne peuvent être pratiquées que dans des établissements de santé.», ce qui exclut les cabinets libéraux.

« Les activités biologiques d'assistance médicale à la procréation ne peuvent être pratiquées que dans les laboratoires de biologie médicale accrédités… », c’est le cas de la préparation des gamètes, la conservation des embryons.

« Les activités cliniques et biologiques d'assistance médicale à la procréation relatives aux gamètes en vue de **don** ne peuvent être pratiquées que dans des organismes et établissements de santé publics, ou dans des organismes et établissements de santé privés à but non lucratif. Aucune rémunération à l'acte ne peut être perçue par les praticiens au titre de ces activités. »

Ces règles sont assorties de nombreuses conditions techniques de fonctionnement, dont la désignation d'une personne responsable dans chaque établissement (Article L2142-3-1), l'obligation de présenter à l'agence régionale de santé (ARS) et à l'Agence de la biomédecine un rapport annuel d'activité (Article L2142-2).

« Toute violation constatée […] entraîne le retrait temporaire ou définitif des autorisations » (Article L2142-3).

L'autorisation porte sur une ou plusieurs des activités d'assistance médicale à la procréation, avec ou sans tiers donneur. Elle est délivrée pour une durée de cinq ans.

Le cadre réglementaire relatif au don et accueil d'embryons sera abordé dans leur partie respective.

2. La préparation des gamètes préalable à l'AMP

L'Assistance Médicale à la Procréation consiste à favoriser la rencontre des gamètes mâles et femelles afin d'optimiser les chances de fécondation. C'est pourquoi toute technique d'AMP impose une préparation préalable des gamètes : chez l'homme, il s'agit de concentrer des spermatozoïdes suffisamment mobiles, et chez la femme de réaliser une stimulation ovarienne.

2.1 Préparation des spermatozoïdes

Les spermatozoïdes utilisés pour l'AMP peuvent être préparés de différentes façons. Dans tous les cas, il s'agit d'obtenir une population maximale de cellules mobiles, après élimination du liquide séminal, des cellules mortes, des leucocytes et des débris organiques divers contenus dans le sperme [4].

2.1.1 Recueil du sperme

- Sperme éjaculé

La façon la plus simple pour recueillir le sperme est la masturbation. Le recueil se fait dans une pièce isolée de la clinique ou du laboratoire, respectant l'intimité. L'éjaculat doit être collecté dans un récipient en polypropylène, stérile, à usage unique et à col large après

deux à trois jour d'abstinence. Une hygiène stricte doit être observée : uriner et se nettoyer les mains et le gland avant le prélèvement [2][3][4][6].

En cas d'anéjaculation (paraplégie…), il est parfois nécessaire d'utiliser des moyens physiques (électrostimulation) ou pharmacologiques [6].

Si le volume de l'éjaculat est important, il est recommandé de recueillir le sperme par fractions : les spermatozoïdes se trouvent dans la première fraction, ce qui permet leur concentration naturelle, sans centrifugation [4].

- **Sperme urinaire**

Le sperme peut être recueilli dans les urines en cas d'éjaculation rétrograde toujours après deux à trois jours d'abstinence.

Pour commencer, le patient doit ingérer 1 cuillère à café de bicarbonate de soude diluée dans un verre d'eau la veille au soir et le matin du recueil afin d'alcaliniser les urines.

Ensuite, le recueil devant se faire vessie pleine, il doit ingérer 1L d'eau dans les deux heures précédent le recueil. Un contrôle du pH et de l'osmolarité est effectué sur quelques mL d'urine.

Pour finir, il lui est demandé d'uriner par fractions directement après l'éjaculation : les premiers mL d'urine recueillis contiennent la plupart des spermatozoïdes [4].

- **Recueil chirurgical**

Dans les cas d'azoospermies obstructives ou d'anéjaculations rebelles aux thérapeutiques, le sperme peut être recueilli au sein des testicules ou des épididymes par voie chirurgicale ou par ponction selon le même procédé employé pour les biopsies testiculaires (cf partie I, §4.3.4).

L'éjaculat, quelque soit la façon dont il a été recueilli, est maintenu à l'étuve à 37°C le temps de la liquéfaction (30 à 45 minutes). Ensuite, il faudra isoler les spermatozoïdes du liquide séminal [4].

2.1.2 Préparation du sperme

Cela consiste en la séparation des spermatozoïdes du reste de l'éjaculat. Il a été démontré que le liquide séminal, riche en bactéries et protéines, pouvait être à l'origine

d'infections ou de réactions allergiques lors de son introduction dans la cavité intra-utérine pendant une insémination, et réduirait la capacité de reconnaissance entre le spermatozoïde et l'ovocyte lors d'une FIV [36].

De plus, la séparation permet de concentrer les spermatozoïdes, et seuls ceux à morphologie et mobilité normale sont sélectionnés.

2.2 Stimulation de la fonction ovarienne

2.2.1 La stimulation proprement dite

La stimulation ovarienne thérapeutique a pour objet d'obtenir un ou plusieurs follicules matures contenant un ovocyte fécondable. Deux méthodes peuvent être envisagées selon le nombre de follicules souhaités et par conséquent, selon la technique d'AMP programmée. Ce sont la stimulation monofolliculaire, encore appelée paucifolliculaire, et la stimulation plurifolliculaire [39].

Quelque soit la méthode, un monitorage (échographies et dosages hormonaux) soigneux est toujours effectué.

- **La stimulation paucifolliculaire**

Cette méthode permet le recrutement de 1 à 2 follicules mûrs.

- ***Indications***

Elle est indiquée lors de grossesse spontanée, d'insémination intra-utérine, de rapports programmés ou de transfert d'embryons congelés [33]. En général, c'est la technique utilisée hors FIV pour éviter une hyperstimulation et le risque de grossesse multiple [2].

- ***Protocoles***

Le protocole suivi doit permettre de reproduire au mieux le cycle spontané physiologique qui est par nature, mono-ovulant [33].

Pompe à GnRH

Elle est surtout utilisée en cas d'aménorrhée hypothalamique avec ou sans hypogonadisme. Elle peut également être utilisée dans les dérèglements hypothalamo-hypophysaires et les DOPK [2].

Il s'agit d'administrer la LH-RH à l'aide d'une pompe programmable permettant de reproduire au mieux l'activité pulsatile physiologique de la GnRH. Les pompes mises à disposition permettent de régler la fréquence des pulses et le volume injecté. Même si la voie IV est envisageable, l'administration par voie SC est préférable pour le confort de la patiente, malgré des doses efficaces nécessaires plus importantes.

Le maintien de la phase lutéale, peut dans ce cas précis, différer des autres méthodes : soit la pompe est maintenue mais la fréquence des pulses espacée, soit la pompe est retirée, et on administre alors de l'HCG tous les deux à trois jours [2][3].

Les anti-œstrogènes

Seul le citrate de clomifène a une AMM en France dans cette indication. Il peut être utilisé seul en première intention dans de nombreux troubles de l'ovulation dès lors que l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien est intègre et que le taux d'œstradiol est supérieur à 50 pg/mL : c'est le cas des dysovulations ou anovulations liées à un syndrome des ovaires polykystiques.

Le traitement doit être débuté entre le 2ème et 5ème jour des règles spontanées ou induites par progestatif. La durée est habituellement de 5 jours et la dose est faible au début et peut être augmentée progressivement d'un cycle à l'autre en cas d'anovulation persistante.

Le résultat est suivi par l'observation de la courbe ménothermique et la survenue des règles. Différentes mesures seront prises en cas d'échec ; le nombre de cycles stimulés par le citrate de clomifène est limité à trois. En l'absence de grossesse au-delà des trois tentatives, il est à même de rechercher les causes de cet échec en réévaluant les autres facteurs de stérilité, et le traitement sera alors orienté vers les gonadotrophines injectables [2].

Gonadotrophines

Les gonadotrophines à action LH et FSH sont utilisées car elles agissent directement au niveau des follicules : elles sont alors indiquées dans tous les types de troubles de l'ovulation dès lors qu'il existe des follicules antraux [2].

La stimulation se fait après les règles spontanées ou provoquées en début de cycle (Figure 7) ou plus tardivement selon l'étiologie, à dosage faible. Puis le dosage est augmenté par paliers en fonction du monitorage jusqu'au recrutement d'un follicule, même s'il arrive que plusieurs follicules soient recrutés. Deux cas de figure se présentent alors :

- un seul follicule semble se développer, le dosage est maintenu
- soit plusieurs follicules débutent leur croissance, il faut alors diminuer les doses afin de permettre le développement d'un seul follicule et l'atrésie des autres [2].

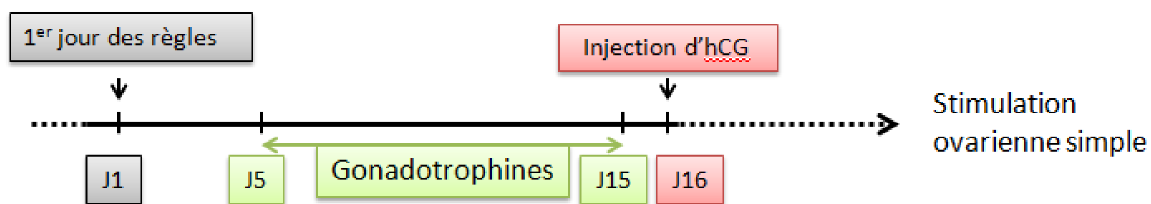


Figure 7 : protocole de stimulation ovarienne simple [33].

Il existe d'autres protocoles dits standardisés (« Step up », « Step down »…) mais qui ne font pas l'unanimité du fait que chaque patiente présente des situations différentes. Ils ne seront pas abordés.

Analogues du GnRH

Ils trouvent peu d'intérêt lors d'une stimulation paucifolliculaire et sont plus largement utilisés pour les stimulations poly-ovulantes.

Que ce soit les agonistes ou antagonistes, ils sont utilisés tout deux pour retarder le pic de LH et ainsi prévenir l'ovulation spontanée. En effet, la possibilité de différer de 1 ou 2 jours le pic de LH autorise une meilleure planification de l'insémination et du transfert, en évitant les dimanches et jours fériés par exemple. Une préférence est portée sur les antagonistes qui offrent un emploi plus souple car ils peuvent être administrés en dose quotidienne en fin de stimulation (Figure 8) [33].

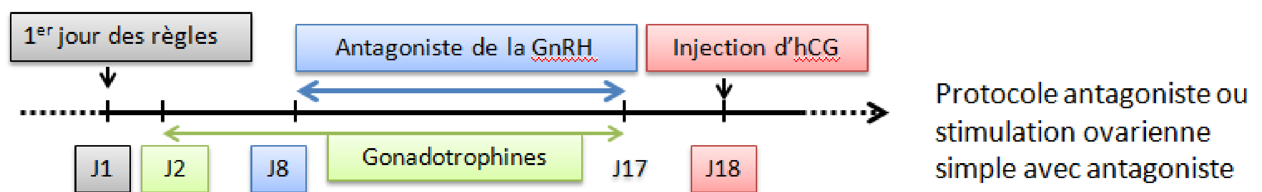


Figure 8 : protocole de stimulation ovarienne simple avec antagoniste [33].

- La stimulation poly-folliculaire

Elle permet le recrutement d'une dizaine de follicules mûrs.

- ***Indications***

Elle est indiquée lors de FIV avec ou sans microinjection. On veut obtenir une hyperstimulation ovarienne par un traitement à doses supra-physiologiques, totalement contrôlée. Pour cela, le recours à un analogue de la GnRH (ago- ou antagoniste) est systématique en première intention, ce qui fait que les cycles stimulés sans ces analogues sont maintenant très peu utilisés ou alors qu'en deuxième intention.

- ***Protocoles***

Les protocoles se déroulent généralement en deux ou trois phases :

- Stimulation de l'ovulation (gonadotrophines humaines) pour faire croître les follicules, éventuellement suivie ou précédée par
- Une désensibilisation hypophysaire permettant la mise au repos des ovaires (analogues de la GnRH),
- Et le déclenchement de l'ovulation (gonadotrophines chorioniques) lorsque les follicules sont matures.

La folliculogénèse obtenue est ainsi de meilleure qualité et le recrutement folliculaire augmenté [33].

On retrouve alors en routine, selon les habitudes des centres, des protocoles associant les gonadotrophines soit à un agoniste de la GnRH, soit à un antagoniste de la GnRH. Le choix entre ces deux derniers sera éclairé notamment par le statut ovarien de la patiente, son âge, ces éventuelles réponses antérieures, la durée de l'infécondité… L'objectif étant toujours l'obtention de nombreux follicules mûrs à l'ovocyte fécondable [26].

Gonadotrophines et agonistes de la GnRH

Il existe deux types de protocoles : le protocole long et le protocole court.

- **Le protocole long** :

Il est le plus utilisé en France. Le principe est de bloquer d'abord l'hypophyse (désensibilisation) par injections quotidiennes de la GnRH ou par une injection unique d'une forme retard. La phase de désensibilisation hypophysaire débute soit en phase lutéinique du cycle précédent à j21/22/23 (Figure 9 : « protocole long lutéinique – agoniste »), soit en phase folliculaire précoce du cycle en cours, entre le 1er et 2ème jour (Figure 9 : « protocole long folliculaire – agoniste »). Au minimum 14 jours après, lorsque l'hypogonadisme est complet, la stimulation par les gonadotrophines humaines peut débuter (aucune interférence des gonadotrophines endogènes) [2][3][33].

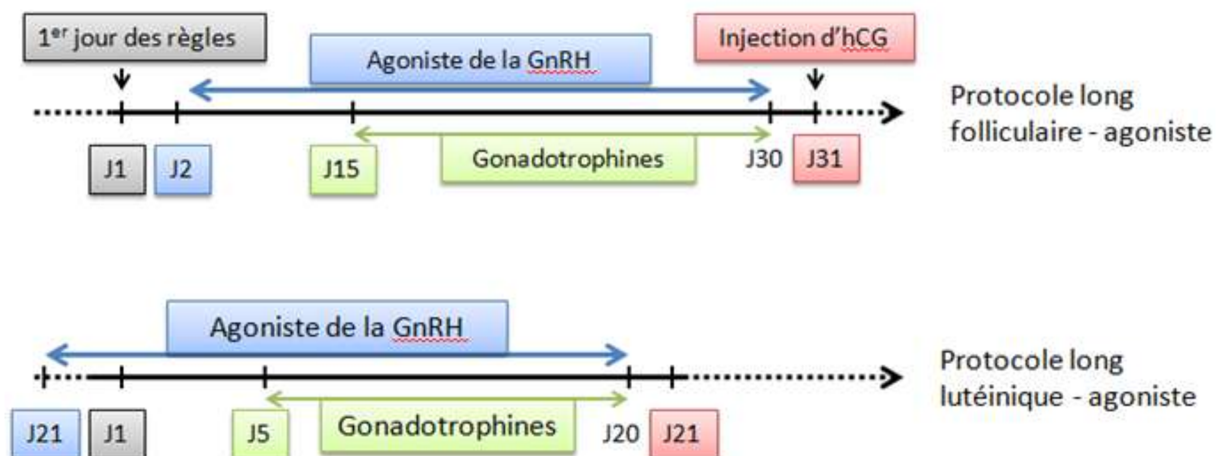


Figure 9 : les différents protocoles longs agonistes [33].

- **Le protocole court** se traduit par l'administration concomitante de gonadotrophines humaines et de l'agoniste de GnRH, ce qui permet de profiter de l'action des gonadotrophines endogènes libérées par l'effet *flare-up* de l'agoniste [2] pour favoriser le recrutement folliculaire et supprimer les pics prématurés de LH [3]. La durée et les doses d'hormones reçues sont alors diminuées, mais on observe un recueil d'un nombre d'ovules légèrement inférieur.

Gonadotrophines et antagonistes de la GnRH

L'antagoniste de la GnRH est administré environ 5 jours après le début de la stimulation ovarienne, puis en fonction de la réponse ovarienne à la stimulation. Ce protocole est semblable à celui du recrutement paucifolliculaire avec utilisation d'antagoniste de la GnRH (Figure 8). Seule la posologie des gonadotrophines humaines utilisées diffère, car le nombre de follicules à recruter est différent [33].

2.2.2 Monitorage et adaptation des posologies

Classiquement, de faibles posologies de gonadotrophines humaines (25 à 150 UI) sont utilisées pour le recrutement paucifolliculaire, alors que de fortes posologies (jusqu'à 450 UI) le sont pour le recrutement plurifolliculaire [5].

Puis l'équipe médicale adapte les posologies en cours de cycle en fonction de la réponse ovarienne de la patiente grâce au monitorage [36].

Ce dernier permet de surveiller la croissance folliculaire [34][2]. Il utilise deux outils : l'échographie et/ou les dosages hormonaux sur prélèvement sanguin. Certains étudient en plus la glaire cervicale [34].

L'échographie endo-vaginale permet de surveiller :

- Les follicules : nombre, taille
- L'endomètre : morphologie, épaisseur
- La vascularisation (Doppler) : résistance de l'artère utérine, vascularisation ovarienne et endomètriale.

L'œstradiol, la LH et la progestérone sont dosés. Cette surveillance s'effectue en début de matinée : la patiente est informée des résultats et des nouveaux dosages et/ou traitements dans l'après-midi [2].

Ainsi, le monitorage permet une adaptation quotidienne du traitement, de détecter les critères de déclenchements de l'ovulation, et de surveiller l'apparition d'une complication.

2.2.3 Déclenchement de l'ovulation

Le monitorage va permettre de détecter les critères de déclenchement de l'ovulation qui sont classiquement :

- un endomètre mature (> 6 mm)
- un taux d'œstradiol entre 150 et 250 pg/mL/follicule
- n follicules mûrs (> 18 mm) : environ 10 si on se trouve dans le cadre d'une polyovulation, 1 à 2 si c'est une pauci-ovulation [2].

Ce déclenchement est provoqué par une injection d'HCG à 5 000 ou 10 000 UI [34].

2.2.4 Soutien de la phase lutéale

Après le déclenchement de l'ovulation, pendant la phase lutéinique, il peut être nécessaire de renforcer la fixation de l'embryon grâce à un traitement médicamenteux [34]. Dans la pratique, deux spécialités sont le plus largement utilisées : la progestérone micronisée (Utrogestan®) en prise hebdomadaire et l'HCG (Gonadotrophine chorionique Endo®) en deux à trois prises en l'absence de risque d'hyperstimulation [26][34].

2.2.5 Complications

Les complications principales sont le syndrome d'hyperstimulation ovarienne (SHO), la grossesse multiple et les maladies thromboemboliques.

- Le SHO [2][3][38][43]
  - ***Définition***

C'est une complication redoutée liée à l'administration exogène d'agents inducteurs de l'ovulation (anti-œstrogènes, gonadotrophines humaines et chorioniques, et également pompe à GnRH) et donc à une réponse ovarienne excessive.

Elle se traduit par une augmentation du volume ovarien (formation de nombreux kystes lutéiniques), et une exsudation extravasculaire provoquant des épanchements dans les cavités séreuses : abdominale, pleurale et péricardique.

- ***Classification et symptômes***

L'OMS a classé ce syndrome en trois formes : légère, modérée et sévère. Les signes cliniques et biologiques associées à chaque forme sont récapitulés dans le tableau suivant :

Tableau 3 : classification OMS des SHO [2].

Signes cliniques et biologiques	**Légère**	**Modérée**	**Sévère**
Production stéroïdienne excessive	+	+	+
Gros ovaires	< 5 cm	< 12 cm	> 12 cm
Douleurs abdominales	+	+	+
Kystes ovariens palpables	+	+	+
Distension abdominale		+	+
Nausées		+/-	+
Vomissements		+/-	+
Diarrhées		+/-	+
Ascite			+
Hydrothorax			+/-
Hémoconcentration			+
Troubles de la coagulation			+

Les symptômes dépendent du degré de gravité et apparaissent, généralement, dans les 3 à 10 jours qui suivent le déclenchement.

- ***Complications***

Les complications recensées les plus graves sont : la torsion ou rupture des kystes ovariens, les troubles respiratoires, les accidents thromboemboliques (TVP, thrombose artérielle), l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle et pour finir, la cytolyse et insuffisance hépatique.

- ***Traitements***

La prévention

Le meilleur traitement est la prévention. Elle repose sur le dépistage des terrains favorisants et sur la maitrise des techniques utilisées. C'est pourquoi, avant toute stimulation, il faut repérer les patientes à risque d'hyperstimulation d'une part (femme jeune, SOPK…), et à risque thromboembolique d'autre part (Accident Vasculaire Cérébral, bilan d'hémostase anormal) ; et pendant la stimulation, la présence de nombreux follicules

de 12 mm ou plus, un taux d'œstradiol élevé avec une pente rapide ou une polyovulation hors FIV, doivent évoquer le début d'un SHO.

Les mesures nécessaires devront être entreprises le plus rapidement possible : le déclenchement de l'ovulation par l'hCG doit être différé (« coasting ») ou annulé. Dans le cas d'une stimulation précédent un transfert embryonnaire, les embryons devront être congelés si leur qualité le permet.

Le traitement curatif

- *Dans les formes légères* : la femme est mise au repos, avec des antalgiques et de la glace sur le ventre pour soulager la douleur abdominale. On l'informera sur les signes de gravité qui doivent l'amener à se rendre à l'hôpital s'ils surviennent (augmentation rapide de poids, apparition d'œdèmes, tension abdominale, diminution de la diurèse).
- *Les formes modérées* : leur traitement suit le même principe que celui des formes légères mais une hospitalisation pour contrôle des facteurs de gravité est nécessaire (échographie, Numération Formule Sanguine…)
- *Les formes sévères* : elles sont prises en charge au service de soins intensif ou réanimation à l'hôpital. Une surveillance clinique, biologique et échographique étroite est prescrite.

- **Les troubles thrombo-emboliques**

Ils sont la conséquence du SHO ou des effets indésirables des médicaments de la stimulation ovarienne comme les gonadotrophines.

- **Complications obstétricales**

  - ***Grossesse multiple***

Ce risque est inhérent aux stimulations polyovulantes. Les complications obstétricales et pédiatriques sont plus élevées en cas de grossesse multiple, il est donc essentiel de les éviter.

Sur le plan maternel, une grossesse multiple accroit la mortalité maternelle (fois 3) toutes causes confondues (grossesse, accouchement, suites de couches, aggravation de pathologies préexistantes comme l'HTA). On peut également voir que l'accouchement par voie basse est largement supplanté par la césarienne.

Sur le plan fœtal, la prématurité, l'hypotrophie et la mortalité périnatale sont les trois risques les plus importants relatif à une grossesse multiple [44].

- ***Fausse couche spontané (FCS)***

Elle est définie par une interruption de grossesse au cours du 1er trimestre. Elle survient dans 20 à 25 des grossesses ayant nécessité une stimulation ovarienne. Les gonadotrophines, l'âge de la mère et les anomalies chromosomiques sont des facteurs de risque d'une FCS. Mais, par rapport à une grossesse spontanée, la grossesse est diagnostiquée plus tôt, où le risque de FCS est plus important, ce qui peut expliquer une fréquence plus élevée [44].

- ***Grossesse extra-utérine (GEU)***

Elle semble être plus fréquente après une FIV. Ceci serait lié à l'état des trompes souvent endommagées. En effet, les GEU sont déjà moins fréquente chez les patientes bénéficiant d'une GIFT, méthode nécessitant des trompes en bon état. Ainsi, l'infertilité due à des anomalies des trompes en particulier, serait elle-même un facteur de risque de GEU [45][46].

- **Complications à long terme**

Certains accusent la stimulation ovarienne de provoquer des cancers de l'ovaire, du sein, et la survenue d'une ménopause précoce. Mais de nombreuses études contradictoires n'ont pas permis d'établir si leur déclaration était effectivement liée au traitement ou si l'infertilité prédisposait à ces complications [47].

2.2.6 Les médicaments de la stimulation ovarienne

Les médicaments de la stimulation ovarienne sont nombreux. Nous verrons pour chacun leur propriété et mode d'action, leur utilisation et effets secondaires. Un tableau récapitulatif reprendra les caractéristiques utiles aux pharmaciens.

- **Préparation au cycle de stimulation ovarienne**

La prémédication n'est pas une constante thérapeutique, elle est adaptée à chaque cas particulier :

- ***Les œstroprogestatifs***

A base d'éthinylœstradiol et de dérivé de la progestérone (Adépal®, Varnoline®...), ils sont parfois utilisés en prétraitement pendant le 1er ou 2nd cycle précédant la stimulation afin d'inhiber l'ovulation [48] et pour provoquer les règles. Ce procédé peut être utilisé dans le cadre d'un SOPK, ou si la stimulation utilise un antagoniste du GnRH par exemple [26].

- ***L'œstradiol***

Dans certaines indications, l'œstradiol (Provames®, Estreva®...) peut aussi être utilisé en prétraitement en deuxième partie de cycle avant la stimulation [26].

- ***Metformine***

À l'heure actuelle, les biguanides paraissent être une classe prometteuse chez les patientes avec un SOPK. En effet, la majorité des études montrent qu'ils augmenteraient le taux de cycles ovulatoires et donc la fertilité soit par action directe en diminuant l'hyperandrogénie, ou indirecte en diminuant l'hyperinsulinémie en partie par le biais de la diminution du poids [49].

- **Les médicaments pour le blocage de l'ovulation: les analogues de la GnRH**

Les analogues structuraux de la LH-RH servent à interrompre momentanément la communication de l'axe ovaire/hypothalamo-hypophyse (phase de désensibilisation). Ils agissent en se fixant sur les récepteurs à la LH-RH, inhibant ainsi l'action de l'hormone hypothalamique [5].

Ils se divisent en deux catégories de médicaments : les agonistes et les antagonistes de la GnRH. En effet, les agonistes inhibent réversiblement l'axe HH par rétrocontrôle négatif, tandis que les antagonistes l'inhibent par blocage des récepteurs [39].

- ***<u>Les agonistes de la GnRH.</u>***

(Decapeptyl®, Suprefact®,Synarel®)

<u>Propriétés et mode d'action</u>

Comme la LH-RH naturelle, les agonistes de la GnRH sont des décapeptides. Ils ont été modifiés afin d'augmenter la stabilité et l'affinité pour les récepteurs. Ils sont utilisés sous forme injectable ou sous la forme de spray nasal. Triptoréline, buséréline, nafaréline sont les trois principes actifs de cette classe à être utilisés dans le traitement de l'infertilité.

Leur action réside d'abord en un effet "flare up" par libération importante d'hormones hypophysaires endogènes (FSH et LH) dans les 48 premières heures; puis, en 2 à 4 semaines, en une désensibilisation qui annule la production endogène et bloque le processus d'ovulation naturelle. Cet effet est réversible 4 semaines après l'arrêt du traitement [50].

<u>Utilisation</u>

Ces agonistes s'administrent généralement à partir du deuxième jour du cycle jusqu'à la veille du jour de déclenchement de l'ovulation. Le rythme est, selon la spécialité retenue, d'une à deux injections SC par jour, ou de 2 à 4 pulvérisations nasale (Synarel®). Le Décapeptyl LP®, du fait de sa forme à libération prolongée, permet de faire une unique administration par voie IM le 2ème jour du cycle.

<u>Effets secondaires</u>

Dans les plus fréquents, on peut citer les bouffées de chaleur (70%), céphalées (34%), diminution de la libido (30%), sécheresse vaginale et myalgie (20%) [50].

De plus, on notera que lors de la désensibilisation, la chute du taux des gonadotrophines peut engendrer des pertes plus ou moins sanglantes (attribuées, à tort, aux règles de fin de cycle). Ces pertes ne doivent pas, sauf avis contraire, engendrer l'arrêt du traitement [26].

- ***Les antagonistes du GnRH.***

(Cetrotide®, Orgalutran®)

Propriétés et mode d'action

Ils suppriment immédiatement la sécrétion de gonadotrophines hypophysaires par compétition au niveau des récepteurs de la LH-RH [5]. Ils ne provoquent donc pas d'effet flare-up contrairement aux agonistes et l'arrêt de leur administration entraîne une récupération rapide et sûre de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique [39].

Utilisation

Cetrotide® s'injecte en sous-cutané au niveau de la paroi abdominale inférieure. La forme de 0,25 mg s'administre en une fois par jour, le matin ou le soir. Si l'administration a lieu le matin, le traitement débute le 5ème ou le 6ème jour de stimulation par les gonadotrophines et se poursuit jusqu'au jour de l'induction de l'ovulation inclus. Si l'administration a lieu le soir, le traitement commence le 5ème jour de la stimulation ovarienne et se poursuit jusqu'à la veille au soir du jour de déclenchement de l'ovulation.

La forme à 3 mg ne nécessite qu'une injection, le 7ème jour de la stimulation ovarienne, éventuellement complétée (si la croissance folliculaire n'est pas suffisante) par des injections journalières supplémentaires à 0,25 mg [5].

Orgalutran® s'administre à raison de 0,25 mg par jour, en sous-cutané, à partir du 6ème jour de l'administration de FSH. L'injection s'effectue au même moment que la FSH mais en des sites d'injections différents. Elle peut se faire le matin ou le soir selon le même protocole que Cetrotide [5].

Effets secondaires

Ils sont mieux tolérés que les agonistes. Des réactions au point d'injection, des céphalées et des nausées peuvent survenir. Des rares cas de réactions d'hypersensibilité ont été décrits et Orgalutran® (3ème génération) est très peu histaminogène par rapport aux générations précédentes, ce qui minimise les risques de réactions locales anaphylactiques au site d'injection [39].

- **Les médicaments de la stimulation ovarienne**

Ces spécialités sont utilisées pour stimuler l'ovaire afin qu'il produise une quantité suffisante d'ovocytes. Les résultats sont obtenus en 10 jours environ, avec des variations de réponse très importantes d'un sujet à l'autre et d'un traitement à l'autre, d'où l'importance du monitorage.

- ***Les gonadotrophines***

Propriétés et mode d'action

Elles assurent la croissance folliculaire dont le but est d'obtenir un ou plusieurs ovocytes de qualité. Une surveillance particulière est nécessaire pendant le traitement (dosages fréquents du taux d'œstradiol et échographie des ovaires). Les molécules utilisées sont d'origine urinaire ou produites par génie génétique (recombinants). L'extrême pureté de ces derniers permet à priori de raccourcir la durée de la stimulation.

Les FSH

Trois spécialités sont disponibles : l'urofollitropine (Fostimon®) d'origine urinaire, la follitropine alpha (Gonal-F®) et la follitropine bêta (Puregon®) produites par génie génétique. Elles s'utilisent par voie sous-cutanée et Puregon® et Fostimon® peuvent aussi être administrés par voie IM.

Pour Fostimon® et Gonal-F®, et selon les protocoles utilisés, la dose initiale est comprise entre 75 et 225 UI/j, puis ajustée individuellement sans dépasser 450 UI/j.

La dose de Puregon® est comprise entre 50 et 225 UI/j. les doses d'entretien vont ensuite de 75 à 375 UI/j.

Afin d'éviter l'injection de volumes trop importants, il est possible de dissoudre jusqu'à trois flacons de poudre de Gonal-F® 75 UI dans 1 mL de solvant (mais pas la forme à 450 UI ni à 1050 UI). Par ailleurs, sous Puregon®, en cas de passage de la forme flacon à la forme stylo, il faut noter le fait que le stylo délivre environ 18% de principe actif en plus à dose équivalente. Un ajustement de posologie peut alors être nécessaire [5].

Les HMG (ou FSH d'origine humaine) : Ménopur®

Ils se présentent sous forme d'ampoules injectables dosées en UI (unités internationales). Contrairement aux FSH recombinantes, les HMG contiennent aussi de la LH, qui trouve son intérêt dans certaines indications [26].

D’origine urinaire, elle est la seule association d’hormones folliculostimulantes : LH et FSH. Le traitement, débuté à une posologie comprise entre 75 et 150 UI/j, est ajusté individuellement en fonction de la réponse ovarienne jusqu’à une posologie de 300 UI/j si nécessaire [5].

Les LH recombinantes : Luvéris®

Il s’agit de la seule spécialité de LH commercialisée. Elle s’administre quotidiennement en sous-cutané en association à la FSH. La dose usuelle de départ est de 75UI/j, le traitement pouvant être débuté à tout moment du cycle. La stimulation peut durer jusqu’à 5 semaines. Il est possible de mélanger Luvéris® et Gonal-F® dans la même seringue. Dans ce cas, Luvéris® doit être reconstitué en premier.

Les associations FSH et LH recombinantes : Pergoveris®

On l’utilise par voie SC. L’objectif est le développement d’un seul follicule mature par injection quotidienne en fonction de la réponse de la patiente [50]. Il est donc plutôt utilisé en stimulation paucifolliculaire [33].

Effets secondaires

Le SHO survient dans 1 à 2 % des cas, et les grossesses multiples sont très fréquentes (20 à 35%). Des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements), une possibilité de choc allergique et des accidents thromboemboliques exceptionnels ont été recensé [50].

- ***Les anti-œstrogènes***

Citrate de clomifène : Clomid®, Pergotime®

Propriétés et mode d’action

Ils engendrent une stimulation ovarienne modérée. Ils se lient aux récepteurs aux œstrogènes au niveau de l’hypothalamus et de l’hypophyse, empêchant le rétrocontrôle négatif et accroissant ainsi la sécrétion de FSH et LH.

Utilisation

Il est prescrit à la posologie de 50 à 100 mg/j (voire 150 mg/j) durant 5 jours en débutant entre le 2ème et le 5ème jour du cycle. Il est essentiellement indiqué en première intention, en vue de rapports programmés ou d’une insémination artificielle, lorsque l’axe hypothalamo-hypophysaire est parfaitement fonctionnel et que les ovaires ont un capital

folliculaire suffisant, c'est-à-dire en cas d'anovulation ou d'OPK. Il peut être associé aux gonadotrophines mais ceci augmente le risque de SHO.

Effets secondaires

Ses principaux effets secondaires sont des troubles visuels, des bouffées de chaleur et une intolérance digestive [5].

- **Les médicaments inducteurs de l'ovulation**

Au cours de ces traitements, il est très important de maîtriser la date et l'heure de l'ovulation.

- ***Les gonadotrophines chorioniques (HCG)*** [5][26]

Propriétés et mode d'action

Elles présentent une parenté structurale avec la LH. Elles miment le pic de LH et déclenchent l'ovulation une quarantaine d'heure après leur injection.

Utilisation

Une injection unique a lieu 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines ou après l'obtention d'une croissance folliculaire adéquate. La ponction ovocytaire pourra donc se faire dans les meilleures conditions (34 à 36 heures après l'injection d'HCG). Deux spécialités sont disponibles.

L'HCG naturelle : HCG endo®

C'est une gonadotrophine chorionique extraite de l'urine de femme enceinte. Sa posologie est de 3000 à 10000 UI par voie IM.

L'HCG recombinante : Ovitrelle®

C'est une choriogonadotrophine alfa créée par génie génétique. Elle a la même action que l'HCG naturelle. Sa posologie est de 250 µg en SC.

Effets secondaires

Ce sont les mêmes que les gonadotrophines citées ci-dessus.

- <u>Supplémentation de la phase lutéale</u>

Le but recherché est d'optimiser la qualité de l'endomètre. Pour cela, on peut recourir à l'utilisation :

- des gonadotrophines chorioniques (hCG Endo®) : elles vont stimuler de façon globale les corps jaunes existants (non recommandées en cas de forte réponse ou d'hyper stimulation).
- de la progestérone micronisée (Estima®, Utrogestan®...) ou dydrogestérone (Duphaston®) : ils ont une activité progestomimétique et gestagène comparable à la progestérone endogène. La posologie est de 200 à 600 mg/j par voie vaginale, en deux à trois prises pendant le 1er trimestre de grossesse pour la progestérone, et 20 mg/j en deux prises pour la dydrogestérone [26].

Tableau 4 : les médicaments de la procréation médicalement assistée [5][33].

DCI	Spécialités	Formes et dosages	Posologie	A retenir
AGONISTES DE LA LH-RH				
Buséréline	Suprefact®	2 flacons de 6 mL en solution injectable en SC à 1 mg/mL	0,3 mg en SC 2 fois/jour	Conserver à T°<25°C Suprefact NASAL n'a aucune indication dans l'AMP
Nafaréline	Synarel®	Pulvérisation nasale à 200 µg/dose, flacon de 60 doses	1 à 2 pulvérisations nasales matin et soir, soit 400 à 800 µg/jour	Conserver à T° ambiante Si 400 µg/jour : pulvériser dans une narine le matin et dans l'autre le soir
Triptoréline	Décapeptyl®	Injection **SC** à 0,1 mg/mL (boîte de 7 flacons poudre+7 flacons solvant)	1 injection SC/jour à J1 ou J2 du cycle (parfois à J21 du cycle précédent)	Conserver à T° ambiante. **Ajouter seringue (2mL) +aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection <u>SC</u> (25-30 G)**
	Décapeptyl LP®	Injection **IM** à 3mg (boite de 1 flacon poudre et solvant+seringue et aiguille pour reconstituer et injecter)	1 injection IM unique à environ J2	Conserver à T°<25°C
ANTAGONISTES DE LA LH-RH				
Cétrorélix	Cétrotide®	Flacon poudre de 0,25 et 3 mg + seringue préremplie de solvant + aiguilles pour reconstituer et injecter	0,25 mg/jour en SC au 5e ou 6e jour de stimulation ou 3 mg en 1 fois le 7e jour	Prescription restreinte* et surveillance particulière durant le traitement. Conserver à T°<25°C. 1ère injection sous surveillance médicale (risque d'hypersensibilité).
Ganirélix	Orgalutran®	Seringue préremplie à 0,25 mg (boîte de 1 ou 5)	0,25 mg/jour dès le 5e ou 6e jour de stimulation	Prescription restreinte* et surveillance particulière durant le traitement. Conserver à T° ambiante.

GONADOTROPHINES CHORIONIQUES (HCG)				
Choriogonadotrophine alpha	Ovitrelle®	Seringue préremplie à 250 µg avec aiguille (boîte de 1)	1 injection unique à 250 µg en SC 24 à 48 heures après la dernière injection de gonadotrophines	Prescription restreinte* et surveillance particulière durant le traitement. Conserver au réfrigérateur. Conservation possible à T° ambiante pendant 30 jours. Ne pas alterner réfrigérateur/T° ambiante.
Gonadotrophine chorionique	Gonadotrophine chorionique Endo®	Lyophilisat en ampoule de 1500 UI (boîte de 6) et 5000 UI (boîte unitaire) +ampoule(s) de solvant	-3000 à 10000 UI par voie **IM** 24 à 48h après la dernière injection de gonadotrophines. -Souvent prescrit en soutien de la phase lutéinique ou hors AMM en SC	Prescription restreinte* et surveillance particulière durant le traitement. Conserver à T° ambiante. **Ajouter seringue (2 mL) +aiguilles pourla reconstitution (20-22 G) et pour IM (21-22 G)**
ANTI-OESTROGENES				
Citrate de clomifène	Clomid®, Pergotime®	Comprimé à 50 mg	50 à 100 mg/jour en 1 prise	Conserver à l'abri de la lumière, chaleur et humidité.
GONADOTROPHINES HUMAINES				
Follitropine alfa (FSH)	Gonal-f®	-flacon poudre à 75 UI +seringue préremplie de solvant -flacon multidose à 450 et 1050 UI + seringue préremplie de solvant + aiguille pour reconstitution + respectivement 6 ou 15 seringues avec aiguilles pour l'injection -Stylo prérempli à 300 UI (+8 aiguilles), 450 UI (+12 aiguilles) et 900 UI (+20 aiguilles)	75 à 450 UI/jour en SC Selon les techniques et la réponse ovarienne.	Prescription restreinte* et surveillance particulière durant le traitement Flacons : conservation de 28 jours à T°ambiante après ouverture. Stylos : conservation au réfrigérateur avant ouverture puis 28j à T°ambiante après ouverture. Pour la forme à 75 UI : ajouter 1 aiguille pour la reconstitution (20-22 G) et 1 pour l'injection SC (25-30 G)
Follitropine bêta (FSH)	Puregon®	- Flacon à 50, 75, 150 UI (boîte de 5) - cartouche pour stylo à 300 ou 600 UI (+6 aiguilles) ou à 900 UI (+9aiguilles)	50 à 375 UI/jour en SC selon les techniques et la réponse ovarienne.	Prescription restreinte* et surveillance particulière durant le traitement Conservation au réfrigérateur : Les flacons se conservent 3mois à T°ambiante après ouverture, les cartouches 28 jours. Flacons : Ajouter seringues (2 mL), aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G) ou IM (21-22 G)
Follitropine et lutropine alfa	Pergoveris®	Flacon poudre à 150/75 UI (FSH/LH) (boite de 1 ou 10) +flacon de solvant)	1 flacon/jour en SC puis ajustement individuel du taux de FSH à l'aide d'une solution de follitropine alpha (Gonal-F)	Ajouter seringues (2 mL) , aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G)

Lutropine alpha (LH)	Luveris®	Flacon poudre à 75 UI (boîte de 1 ou3) +5 ampoules de solvant	75 UI/j en SC (à tout moment du cycle et toujours associé à la FSH)	Prescription restreinte* et surveillance particulière durant le traitement. Conserver à T°<25°C et à l'abri de la lumière. Ajouter seringues (2 mL), aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G)
Ménotropi-ne ou hMG	Menopur®	Flacon poudre à 75 UI d'hMG (boîte de 5) +ampoules de solvant	75 à 150 UI/j en SC ou IM, puis ajuster individuellement jusqu'à une posologie de 300 UI/j	Prescription restreinte* et surveillance particulière durant le traitement. Conserver au réfrigérateur et à l'abri de la lumière. Ajouter seringues (2 mL), aiguilles pour la reconstitution (20-22 G) et pour l'injection SC (25-30 G) ou IM (21-22 G)
Urofollitro-pine (FSH)	Fostimon®	Flacon poudre à 75 et 150 UI (boîte de 1 ou 5) avec seringue préremplie de solvant +1 ou 5 aiguilles pour reconstitution et injection.	Idem Gonal-F ou Puregon	Prescription restreinte* et surveillance particulière durant le traitement. Conserver à T°<25°C et à l'abri de la lumière. Utiliser immédiatement après reconstitution.

- Médicaments non spécifiques à l'AMP

  - ***Vascularisation de l'endomètre***

L'acide acétylsalicylique (Aspégic®) et les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (Lovenox®, Innohep®…) sont parfois utilisés, hors AMM, dans le but d'obtenir une meilleure vascularisation de l'endomètre, favorisant ainsi l'implantation et limitant les fausses couches spontanées. Les HBPM ont aussi un rôle important dans la prévention des troubles thromboemboliques, effets indésirables de la stimulation ovarienne [26][33].

  - ***Prophylaxie et traitement des infections***

Certains antibiotiques sont prescrits, soit en prophylaxie d'un acte médical (ponction ovarienne, insémination…), soit pour traiter une infection retrouvée dans le sperme du conjoint ou le frottis cervical [33].

- Perspectives thérapeutiques

Des FSH de longue durée d'action faisant effet pendant 4 à 5 jours pourraient bientôt être commercialisées, permettant d'espacer ainsi les injections [33].

3. Les différentes techniques en AMP

3.1 Les rapports programmés

Ils constituent l'option thérapeutique la plus simple. Ils supposent un bilan spermatique normal, la perméabilité des deux trompes et la positivité du test post-coïtal.

Ils peuvent s'effectuer sans traitement préalable ou après une stimulation légère [5].

3.2 Insémination artificielle

C'est la technique d'assistance médicale à la procréation la plus ancienne. Elle favorise la fécondation par l'introduction du sperme du conjoint ou d'un donneur le cas échéant, au niveau du tractus génital féminin. Selon l'étiologie de l'infertilité, les spermatozoïdes seront introduits plus ou moins loin, soit au niveau du col, ou dans la cavité utérine, voire dans la cavité péritonéale.

3.2.1 Insémination intra-cervicale

C'est une méthode apparemment très peu utilisée actuellement [4], qui ne s'affranchit pas du passage de la glaire cervicale.

L'insémination avec le sperme du conjoint, aussi appelée insémination intra-conjuguale, est indiquée lorsque le test de Hühner est positif ou s'il est négatif alors que le test de pénétration de la glaire *in vitro* est positif [2]. Cette méthode permet donc de remédier aux infertilités masculines dues à une éjaculation rétrograde, une hypospermie ou oligoasthénospermie modérée.

L'insémination peut se faire avec le sperme d'un donneur : c'est l'insémination avec tiers donneur.

L'insémination doit être réalisée juste avant l'ovulation pour un meilleur résultat. Si la femme présente des cycles réguliers, un suivi de la courbe ménothermique et de l'aspect de la glaire permettra de déterminer le moment le plus propice à l'insémination. En revanche, si les cycles sont irréguliers, deux cas de figure se profilent : soit on reste en cycle spontané,

échographie et dosages hormonaux permettront d'établir le moment de l'ovulation et l'insémination aura lieu le lendemain du pic de LH ; soit le cycle est stimulé, dans ce cas, l'insémination aura lieu 36h après le déclenchement de l'ovulation.

3.2.2 Insémination intra-utérine

L'IIU est la technique la plus efficace et la plus répandue des techniques d'insémination. Elle s'affranchit du facteur cervical.

- **Indications**

L'indication de prédilection de l'IIU est la stérilité cervicale. En effet, l'insémination est réalisée directement au niveau de la cavité utérine, permettant ainsi d'éviter le col et la glaire hostile ou absente. Ensuite, ses indications majeures sont les troubles de l'éjaculation, OAT légère à modérée, les stérilités immunologiques (ACAS) ou inexpliquées ou les échecs répétés de stimulation simple de l'ovulation.

- **Procédé anté-insémination**

Il s'agit de la préparation du sperme et de l'induction de l'ovulation.

- ***Préparation du sperme***

Le jour de l'insémination, le conjoint devra se rendre au laboratoire spécialisé pour faire le recueil du sperme par masturbation après abstinence de 2 à 3 jours [25]. Selon la qualité du sperme, il sera préparé selon l'une des techniques évoquées *supra*. Le sperme du conjoint est utilisé frais de préférence, car la congélation des spermatozoïdes peut avoir un impact sur leur qualité. L'inséminat sera mis à la disposition du gynécologue qui procédera à l'insémination intra utérine de la conjointe une à deux heures après le recueil [34].

- ***Induction de l'ovulation***

Le plus souvent, un traitement de stimulation préalable est prescrit à la femme selon les modalités techniques et de surveillance citées *supra*. Les protocoles utilisant les hMG et FSH purifiées sont privilégiés [4] afin d'obtenir le développement d'un ou deux follicules seulement [2] (voire trois selon les circonstances) par rapport à l'utilisation du citrate de clomifène dont l'utilisation isolée n'est pas recommandée [2] ou restreinte [4]. Lorsque le ou les follicule(s) sont matures, l'insémination est programmée.

- **Déroulement de l'insémination**

L'inséminat, dont le volume est de l'ordre de 300 à 500 microlitres [26], est introduit avec un fin cathéter à usage unique au niveau de l'utérus par voie naturelle. L'insémination est programmée le lendemain d'un pic de LH ou 36h après le déclenchement de l'ovulation comme nous l'avons déjà précisé.

Les spermatozoïdes mobiles remontent alors naturellement vers les trompes à la rencontre de l'ovocyte sans avoir à franchir le col. La fécondation se fait selon le processus naturel, « in vivo », puisqu'elle se passe à l'intérieur du corps de la femme [36]. Après quelques minutes de repos, la patiente peut reprendre son activité normale [26].

- **Risques**

Cette méthode, comme toutes les autres, n'est pas dépourvue de risques, c'est pourquoi elle nécessite un suivi médical attentif. Ces risques sont surtout liés aux procédés anté-inseminations qu'à l'insémination elle-même. On retrouve ceux causés par l'induction de l'ovulation (SHO, grossesse multiple) et les complications habituelles de la grossesse naturelle, pour ne citer que les grossesses extra-utérines, les fausses couches spontanées et les malformations [26].

- **Echec des tentatives**

L'insémination est la technique la plus simple dans la hiérarchie des techniques d'aide médicale à la procréation. D'autres techniques plus sophistiquées peuvent prendre le relais en cas d'échec, telle que la fécondation in vitro avec ses différentes variantes [26].

3.3 Fécondation in vitro (FIV)

C'est une méthode très répandue. La fécondation est dite *in vitro* car cette technique consiste à féconder l'ovocyte de la femme par les spermatozoïdes de son conjoint, ou donneur, en dehors du tractus génital féminin, dans un milieu approprié. Les embryons obtenus sont ensuite transférés *in utéro* dans l'utérus de la femme ou congelés.

Il existe la FIV classique, méthode de référence, qui a été ensuite « améliorée » pour donner naissance à des variantes comme l'ICSI.

3.3.1 FIV classique

- **Indications**

L'indication originelle de la FIV est la stérilité tubaire définitive (trompes obturées, absentes ou non fonctionnelles). Puis, une deuxième indication absolue est venue s'ajouter : l'insuffisance spermatique avec un TMS compris entre 300 000 et 500 000 et une survie positive à 24h.

Pour autant, la FIV est indiquée dans toutes les autres formes de stérilité en première intention ou suite aux échecs d'autres thérapeutiques comme l'IIU [26].

- **Les différentes étapes**

La FIV est une succession d'étapes très rigoureuses (Figure 10) précédées par des examens médicaux chez la femme et l'homme. Les sérologies du couple (HIV, Hépatites, syphilis, chlamydia, toxoplasmose et rubéole) devront datées de moins d'un an.

Chez l'homme, sera réalisé un spermogramme et une spermoculture environ 6 semaines avant la tentative. En cas de spermoculture positive, un traitement antibiotique et le contrôle d'un nouveau recueil après traitement seront nécessaires. Parfois, un test de migration survie, la recherche d'ACAS et un caryotype viennent compléter le bilan pré-FIV.

Chez la femme, on recommande un bilan hormonal, une hystéroscopie et un caryotype. Les résultats d'un frotti récent et d'un examen des seins doivent être en possession du clinicien.

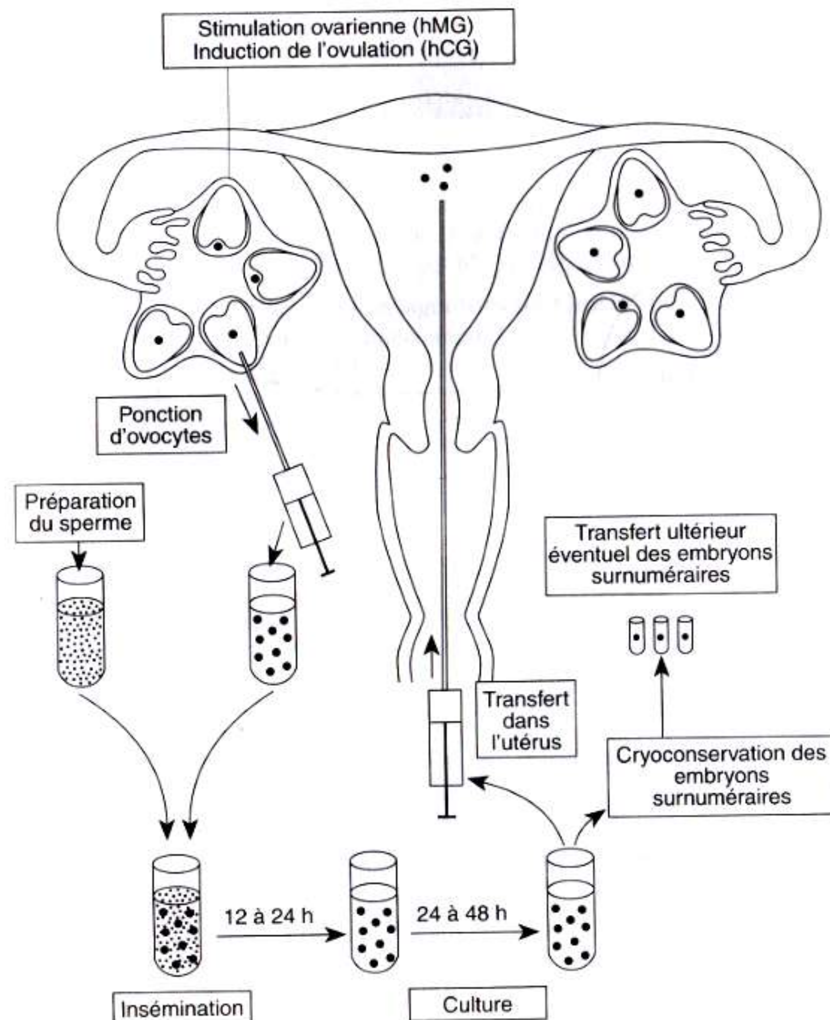


Figure 10 : les différentes étapes de la FIV [4].

- ***1ère étape : la stimulation ovarienne***

Les protocoles poly-ovulants sont utilisé pour stimuler les ovaires afin d'obtenir le développement simultané de plusieurs follicules et ainsi, optimiser le nombre d'embryons final. Cette étape est surveillée par échographies et dosages hormonaux. Une fois les follicules matures, l'ovulation est déclenchée par les hCG.

- ***2ème étape : la ponction folliculaire***

Elle doit être réalisée 34 à 38 heures après le déclenchement de l'ovulation pour éviter que la patiente ovule prématurément, ce qui induirait un échec (la ponction doit se faire avant l'ovulation). Elle est réalisée par voie vaginale sous contrôle échographique : une sonde endovaginale munie d'un guide permet d'aspirer, grâce à une aiguille, les follicules de plus de 14 mm. La patiente est anesthésiée totalement ou localement.

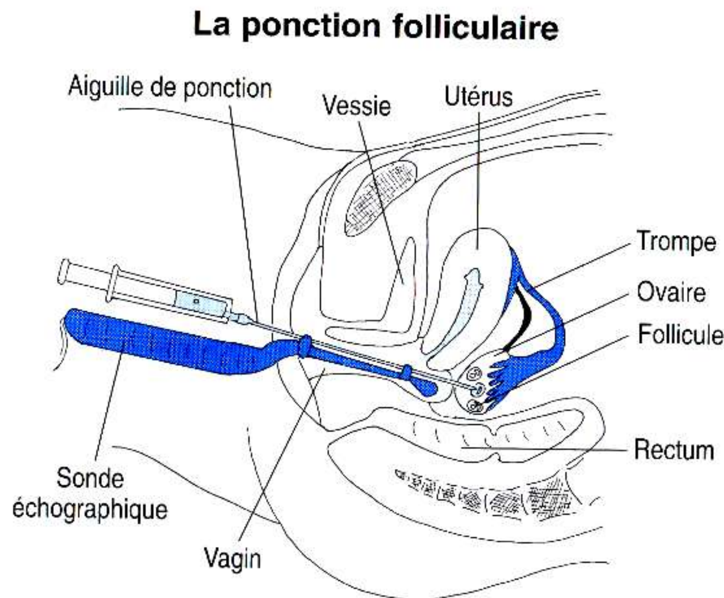


Figure 11 : ponction folliculaire [40].

- ***3ème étape : la préparation des gamètes au laboratoire***

La préparation des ovocytes

Après la ponction, les liquides folliculaires recueillis sont transmis au laboratoire : les ovocytes sont isolés, comptés, mis dans un milieu de culture et conservés dans une étuve à 37°C sous atmosphère humide à 5 % de CO_2 dans l'air [2].

La préparation des spermatozoïdes

Le sperme est recueilli et préparé au laboratoire le jour de la ponction ovarienne. Si des paillettes ont été congelées au préalable, elles devront être décongelées ce même jour afin de récupérer des spermatozoïdes mobiles.

- ***4ème étape : fécondation in vitro proprement dite (J1)***

Quelques heures après la ponction, les spermatozoïdes sont déposés dans la boîte de culture contenant les ovocytes, et immédiatement replacés dans un incubateur à 37°C à l'abri de la lumière. La fécondation se fait ensuite sans aide extérieure.

- ***5ème étape : le développement embryonnaire (J2)***

Le lendemain de la ponction, les ovocytes fécondés (ou zygotes) sont identifiables par la présence de 2 noyaux, appelés pronucleï : l'un est celui de l'ovocyte, l'autre correspond à la tête du spermatozoïde. Les zygotes présentant plus de deux pronucléï sont enlevés : ils sont souvent le résultat de la fécondation de l'ovocyte par plusieurs spermatozoïdes. Les autres sont remis à l'étuve dans un milieu plus adapté à leur survie et développement en vue du transfert.

- ***6ème étape : le transfert embryonnaire (J3 à J6)***

Le transfert embryonnaire est réalisé au moyen d'un cathéter fin et souple introduit par voie vaginale qui permet de déposer l'embryon dans l'utérus.

On observe plusieurs cas de figure :

- Le transfert est immédiat, c'est-à-dire à J3. Le nombre d'embryons transférés dépendra de la qualité de ceux-ci : s'ils sont de bonne qualité, un ou deux seront implantés, par contre, si la qualité est moindre, un nombre plus important d'embryons sera transféré uniquement à l'état frais.
- Le transfert est retardé : c'est-à-dire à J5 ou J6. Cela permet de transférer les embryons au stade blastocyte, jusque là conservés dans des milieux spéciaux, pour s'assurer de leur bon développement embryonnaire. Un seul, voire deux embryons contrôlés seront transférés, limitant ainsi le risque de grossesse multiple.
- Transfert différé : il s'agit de congeler les embryons surnuméraires de qualité satisfaisante en vue d'une autre tentative [2].

Néanmoins, il peut arriver que le processus soit interrompu pour diverses raisons (non réponse à la stimulation, absence ou problème de qualité ovocytaire ou embryonnaire, échec de la fécondation…) [36]. Dans ce cas, le couple est informé des causes de l'échec, et s'il est désireux d'une nouvelle tentative et que les conditions médicales le permettent, un

nouveau traitement sera possible après une période correspondant à deux ou trois cycles de repos ovarien.

- **Les effets indésirables**

Ce sont ceux de la stimulation ovarienne.

- **Les complications**

La ponction peut induire différentes complications : blessures coliques et vasculaires, hémorragies au point de ponction, péritonite [4][26], ou des douleurs abdominales sans gravité les deux à trois jours suivants [42]. L'anesthésie réalisée pour cette ponction comporte ses propres risques. Malgré tout, ces complications sont qualifiées de rarissimes [36].

3.3.2 FIV avec micro-injection (ICSI)

La fécondation in vitro avec ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) consiste en l'injection d'un seul spermatozoïde dans le cytoplasme de l'ovocyte à l'aide d'une micropipette. L'ICSI impose une préparation spéciale des ovocytes et des spermatozoïdes.

- **Indications**

L'ICSI permet essentiellement de contrer les stérilités masculines car elle permet de pallier certaines anomalies des spermatozoïdes qui les empêchent de féconder [1]. En effet, l'ICSI est indiquée lorsque le TMS est inférieur à 0,3 millions ou compris entre 0,3 et 0,5 avec d'autres anomalies. Elle est utilisée en cas d'OAT grave, d'azoospermie sécrétoire et excrétoire, de tératospermie grave ou encore d'auto-immunisation sévère. Les indications féminines sont rares.

Le recours à l'ICSI est souvent condescendant aux échecs répétés des FIV classiques.

- **Les différentes étapes**

Elles sont les mêmes que pour la FIV classique. Seuls la préparation des gamètes et l'étape du transfert varient :

- ***La préparation des gamètes au laboratoire***

La préparation des ovocytes

La couronne de cellules qui entoure l'ovocyte (cumulus+cellules de la granulosa) est enlevée pour visualiser l'endroit où va se faire la micro-injection : c'est la « décoronisation ». Cette étape permet de mieux apprécier la qualité des ovocytes, leur maturité, et leur capacité à être fécondés. Seuls les ovocytes matures seront micro-injectés. En attendant, ces ovocytes décoronisés seront conservés dans un milieu de culture approprié et mis à l'étuve à 37 °C sous atmosphère humide à 5 % de CO2 dans l'air, comme c'était le cas dans la FIV classique.

La préparation des spermatozoïdes

En ICSI, on peut utiliser des spermatozoïdes recueillis par masturbation ou prélèvement chirurgical le jour de l'ICSI (ICSI synchrone), ou à une date antérieure (ICSI asynchrone), auquel cas ils auront été congelés. Ils sont ensuite préparés selon les méthodes déjà évoquées (cf. partie II, 2.1.1). Les spermatozoïdes sont mis en présence de PVP (polyvinyl pirrolidone), ce qui diminue leur mobilité et donc le risque de perturber la structure de l'ovocyte lors de la micro-injection.

- ***La FIV avec ICSI proprement dite***

Sous contrôle d'un microscope, un micromanipulateur maintient l'ovocyte avec une micropipette. A l'aide d'une autre micropipette d'injection de verre très fine, on aspire l'unique spermatozoïde sélectionné dont le flagelle a été cassé pour assurer son immobilité dans le cytoplasme ovocytaire, puis il est injecté à l'intérieur de l'ovocyte. Cette micro-injection est renouvelée pour chaque ovocyte fécondable. Les ovocytes sont ensuite remis dans une boîte de culture dans l'incubateur à 37°C pour les étapes suivantes. La fécondation est ici directement initiée par la technique.

Les étapes suivantes sont identiques à celles de la fécondation in vitro classique.

- **Les effets indésirables**

  Ils sont identiques à ceux de la FIV classique.

- **Les complications**

  Elles sont identiques à celles de la FIV classique.

3.3.3 FIV avec micro-injection de spermatozoïdes sélectionnés (IMSI)

C'est une fécondation in vitro avec micro-injection (ICSI) qui permet de sélectionner les spermatozoïdes dont la tête est d'aspect normal : ceux-ci ont plus de chance de posséder un ADN intègre. Cette technique nécessite un matériel sophistiqué, qui permet de visionner les spermatozoïdes à un grossissement important (x5000 à x10000 contre X200 à X400 en ICSI) et en haute résolution [26].

Cette technologie, quoiqu'actuellement très lourde et encore peu répandue, semble améliorer les résultats de l'ICSI, surtout après plusieurs échecs ou dans le cas de sperme très teratospermique [26].

Actuellement, la nomenclature des actes de biologie médicale ne l'a pas encore répertoriée dans les actes remboursables, il existe donc un surcoût non remboursé de l'ordre de 200 € environ qui se rajoute au coût d'une ICSI normale qui, elle, est remboursable dans les limites de 4 tentatives d'AMP [26].

3.4 Techniques de transfert intratubaire

Il existe trois techniques qui diffèrent par le matériel biologique transféré, mais chacune d'entre elle consiste à le transférer au niveau des trompes. Ces méthodes sous entendent alors la présence d'au moins une trompe perméable.

Etant donné qu'elles sont de moins en moins utilisées, on les décrira rapidement.

3.4.1 GIFT (Gamete Intra Fallopian Transfer)

Aussi appelée fécondation intratubaire, cette technique diffère de la FIV classique par le moment et le lieu du transfert. En effet, les ovocytes et les spermatozoïdes recueillis et

préparés sont tout deux transférés au niveau d'une trompe avant fécondation *in vivo* sous cœlioscopie avec anesthésie générale.

3.4.2 ZIFT (*Zygote Intra Fallopian Transfer*)

Même méthode que le GIFT : transfert de l'œuf au stade zygote au niveau des trompes après fécondation *in vitro*.

3.4.3 TET (*Tubal Embryon Transfer*)

Transfert de l'œuf fécondé *in vitro* au stade embryon, soit 48 h après la ponction.

3.5 AMP avec tiers donneurs : les dons de gamètes ou d'embryon

Cette technique est souvent le recours ultime avant l'obligation de renoncer à avoir un enfant ou l'adoption. Les dons des cellules reproductrices, c'est-à-dire ovocytes et spermatozoïdes peut s'avérer nécessaire à certains couples, en âge de procréer, pour qui les autres méthodes d'AMP intraconjugales ne sont pas envisageables.

Actuellement en France, le don d'ovocyte est insuffisant, les couples demandeurs ont un délai d'attente souvent long, de l'ordre de plusieurs années. En revanche, le don de spermatozoïdes est suffisant pour répondre aux demandes.

3.5.1 Ce que dit la loi

En France, le don de spermatozoïdes et d'ovocytes, comme tous les dons d'éléments du corps humain, est encadré par la loi de bioéthique. Il est soumis à trois grands principes : le don est volontaire, gratuit (aucune rémunération en contrepartie du don) et anonyme (donneurs et receveurs ne peuvent connaître leurs identités respectives).

L'insémination artificielle par sperme frais provenant d'un don et le mélange de spermes sont interdits (Article L1244-3 du CSP) [41].

Le donneur signe un consentement sur lequel il peut revenir à tout moment et ce jusqu'à l'utilisation des spermatozoïdes. Lorsque le donneur vit en couple, l'autre membre

du couple signe également un consentement. « Lorsqu'il est majeur, le donneur peut ne pas avoir procréé. Il se voit alors proposer le recueil et la conservation d'une partie de ses gamètes ou de ses tissus germinaux en vue d'une éventuelle réalisation ultérieure, à son bénéfice, d'une assistance médicale à la procréation […] Ce recueil et cette conservation sont subordonnés au consentement du donneur. » d'après l'article L1244-2 du CSP [41].

La loi limite le nombre de naissances issues du don de spermatozoïdes ou ovocytes d'un seul et même donneur à 10 (Article L1244-4 du CSP). Les probabilités de consanguinité pour les générations futures sont alors statistiquement infimes.

La loi dit aussi qu'aucune filiation ne pourra être établie entre l'enfant issu du don et le donneur. Cet enfant est celui du couple qui l'a désiré, sa famille est celle dans laquelle il est né.

3.5.2 Don d'ovocytes

- **Indications**

Il y a deux indications au don d'ovocyte : l'insuffisance ovarienne (dysgénésies ovariennes, ménopause précoce, chimio et radiothérapie…) et le risque de transmission de maladies génétiques graves.

- **La donneuse**

Lors des entretiens avec l'équipe médicale pluridisciplinaire, la donneuse doit être informée des conditions de la stimulation ovarienne et du prélèvement ovocytaire, des risques et des contraintes liés à cette technique (Article L1244-7 du CSP).

La donneuse bénéficie d'une autorisation d'absence de son employeur pour se rendre aux examens et se soumettre aux interventions nécessaires à la stimulation ovarienne et au prélèvement ovocytaire (article L1244-5 du CSP).

Un bilan gynécologique sera alors réalisé pour s'assurer de sa fertilité et éliminer toutes contre-indications au don. Il comporte l'anamnèse, des examens cliniques (appareils génital, seins…), biologiques (dosages hormonaux), bactériologiques (recherche de *Chlamydia* et mycoplasme), sérologiques (VIH, CMV, Hépatites B et C, syphilis) et génétiques

(caryotype). Les contre-indications au don sont celles de la stimulation ovarienne (antécédents thromboemboliques, affections cardio-vasculaires, métaboliques, gynécologiques), de l'anesthésie, et pour finir les pathologies transmissibles, infectieuses ou génétiques.

Un entretien avec un psychologue ou psychiatre est fortement conseillé.

- **Technique employée**
  - ***Recueil des ovocytes***

Le recueil des ovocytes se fait par ponction folliculaire, par voie vaginale sous contrôle échographique et sous anesthésie générale ou locale, après stimulation ovarienne selon les protocoles habituellement utilisés en FIV, c'est-à-dire en associant analogue de la LH-RH et gonadotrophines [2]. Ceci nécessite une hospitalisation de moins de 24 heures.

Après le prélèvement, les ovocytes sont confiés au laboratoire pour une fécondation in vitro.

  - ***Fécondation in vitro et congélation des embryons***

Pour la réalisation de la fécondation in vitro classique ou avec micro-injection, on met en présence environ 5 ovocytes préalablement ponctionnés et les spermatozoïdes du conjoint de la receveuse.

Les embryons obtenus seront congelés pour une durée de 6 mois avant d'être replacés, ce qui permet de vérifier l'absence de pathologies transmissibles chez la donneuse.

  - ***Transfert des embryons***

Deux cas de figure se présentent : en cas d'hypogonadisme, la femme bénéficiera d'un traitement œstroprogestatif pour créer un cycle artificiel avant le transfert, dans le cas contraire, en l'absence d'hypogonadisme, le transfert est semblable à celui de la FIV classique [2].

3.5.3 Don de spermatozoïdes

- **Les indications**

Comme pour la femme, il existe deux indications au don de sperme : l'insuffisance spermatique et le risque de transmission de maladies graves, qu'elles soient génétiques mais aussi infectieuses.

- **Le donneur**

Un premier rendez-vous est fixé pour aborder toutes questions relatives au don dont les modalités pratiques.

Son bilan reposera sur l'anamnèse, un examen clinique, les mêmes sérologies que la femme, une consultation génétique avec caryotype, un spermogramme avec test de congélation et une spermoculture.

Un psychologue lui sera également proposé pour mieux affronté ce don s'il le désire.

- **Technique employée**

  - ***Recueils, préparation et utilisation du sperme***

Chaque recueil se fait par masturbation après 3 à 5 jours d'abstinence sexuelle. Les spermatozoïdes recueillis sont alors conditionnés dans des paillettes, congelés, et conservés dans l'azote liquide à une température de – 196°C. Un test de décongélation est ensuite pratiqué sur l'une des paillettes afin d'apprécier la tolérance des spermatozoïdes au processus de congélation.

À l'issue du premier recueil et en fonction de son résultat, le donneur est informé du nombre de recueils suivants à effectuer. Six mois minimum après le dernier recueil de sperme, des tests sérologiques sont à nouveau réalisés.

Les spermatozoïdes congelés sont conservés au laboratoire jusqu'à leur attribution à des couples receveurs en vue d'une assistance médicale à la procréation (insémination ou FIV).

  - ***Techniques d'AMP utilisées***

Toutes les techniques d'AMP peuvent être utilisées, avec une prépondérance pour l'insémination intra-cervicale (IAD).

3.5.4 Accueil d'embryons

- **Cadre législatif [39]**

Article L2141-3 modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 36

« Un embryon ne peut être conçu in vitro que dans le cadre et selon les objectifs d'une assistance médicale à la procréation telle que définie à l'article L. 2141-1. Il ne peut être conçu avec des gamètes ne provenant pas d'un au moins des membres du couple. »

Article L2141-4 modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 34

« […] S'ils n'ont plus de projet parental ou en cas de décès de l'un d'entre eux, les deux membres d'un couple, ou le membre survivant, peuvent consentir à ce que :

1° Leurs embryons **soient accueillis par un autre couple** dans les conditions fixées aux articles L. 2141-5 et L. 2141-6 ;

2° Leurs embryons fassent l'objet d'une recherche dans les conditions prévues à l'article L. 2151-5 ou, dans les conditions fixées par cet article et l'article L. 1125-1, à ce que les cellules dérivées à partir de ceux-ci entrent dans une préparation de thérapie cellulaire à des fins exclusivement thérapeutiques ;

3° Il soit mis fin à la conservation de leurs embryons. […] »

Article L2141-6 modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 35

« Un couple répondant aux conditions prévues à l'article L. 2141-2 peut accueillir un embryon lorsque les techniques d'assistance médicale à la procréation au sein du couple ne peuvent aboutir ou lorsque le couple, dûment informé dans les conditions prévues à l'article L. 2141-10, y renonce. […] »

- **Indications**

Dans le cadre d'une stérilité mixte, les couples ne pouvant bénéficier d'un double don de gamète, pratique interdite par la loi, peuvent néanmoins profiter d'un don d'embryon. C'est une alternative à l'adoption et aux autres techniques d'AMP quand celles-ci ne sont pas envisageables ou non souhaitées.

- **Les donneurs**

Comme pour les dons de gamètes, les donneurs doivent être en bonne santé et doivent effectuer un bilan au préalable limitant les risques pour les couples receveurs et leur descendance.

- **Technique d'AMP utilisée**

Il s'agit d'un transfert embryonnaire intra-utérin après décongélation.

Dans la mesure du possible, l'attribution des embryons tient compte des caractères physiques principaux des donneurs et du couple receveur (ethnie, couleur de la peau, yeux).

3.6 Résultats des différentes techniques d'AMP

Les résultats suivants (Tableau 5) sont généraux, à savoir que les patientes plus jeunes et certaines indications propices donnent de meilleurs résultats. On notera également que sur 100 grossesses débutantes, un peu plus de 75 aboutiront à une naissance [26].

Tableau 5 : résultats 2010 des techniques d'AMP, d'après Fivfrance [26].

Les techniques d'AMP entre conjoints

Techniques AMP	Tentatives	Grossesses échographiques	Accouchements et % / tentative	Enfants nés
Inséminations (IIU)	52 861	6 296	5 044 (9,5 %)	5 400
FIV conventionnelles	20 675	4 918	3 893 (21,6 %)	4 464
FIV avec ICSI	34 415	9 055	7124 (23,7 %)	8 160
TEC	16 838	3 052	2 245 (14,3 %)	2 416

Légende : **Tentatives** = nombre de traitements commencés - **TEC** : Transfert d'embryons cryoconservés
Le nombre d'**enfants nés** dépasse celui du nombre de grossesses par le biais des grossesses multiples.

Dons de gamètes et d'embryons

Techniques AMP	Tentatives	Grossesses échographiques	Accouchements et % / tentatives	Enfants nés
DON DE SPERME				
Inséminations (IIU)	3890	732	612 (16,9 %)	657
Inséminations (IIC)	550	82	77 (15 %)	82
FIV conventionnelles	448	123	97 (25 %)	112
FIV avec ICSI	696	220	178 (30,6 %)	213
TEC	315	61	42 (14,6 %)	46
DON D'OVOCYTES				
FIV conventionnelles	200	27	26 (17 %)	34
FIV avec ICSI	441	133	109 (27 %)	119
TEC	292	49	35 (12,7 %)	37
DON (ACCUEIL) D'EMBRYONS				
TEC	95	24	24 (20 %)	19

Légende : **Tentatives** = nombre de traitements commencés - **TEC** : Transfert d'embryons cryoconservés
Le nombre d'**enfants nés** dépasse celui du nombre de grossesses par le biais des grossesses multiples.

PARTIE III :
LE PHARMACIEN ET LA PRISE EN CHARGE DE L'INFERTILITE

PARTIE III :
Le pharmacien et le prise en charge de l'infertilité

1. Home-tests et compléments alimentaires proposés en pharmacie

1.1 Test d'ovulation

Le test d'ovulation représente la seule méthode permettant de repérer l'ovulation avant qu'elle n'ait lieu, et ainsi de maximiser les chances de procréer.

1.1.1 Principe général

Les tests d'ovulation permettent de mesurer à partir d'un simple échantillon d'urine le pic hormonal de LH qui a lieu 36h avant l'ovulation. Ils indiquent donc les deux jours les plus favorables à la conception : le jour précédent l'ovulation et le jour de l'ovulation.

Anciennement, le principe du dosage reposait sur une *méthode colorimétrique* : des anticorps monoclonaux (ACM) spécifiques de la LH étaient fixés à la surface de particules d'or colloïdal dispersées dans l'eau, le complexe formé présentait alors une couleur rose magenta. Si un échantillon contenant de la LH en quantité suffisante était mis en présence, les ACM fixaient la LH, provoquant ainsi une décoloration.

Plus récemment, les tests fonctionnent selon une *méthode immunologique* : la méthode sandwich. Des anticorps anti-LH sont fixés sur un support, l'échantillon migre le long de ce support, puis des Ac anti-LH marqués sont mis en contact. Une réaction positive est révélée par l'apparition d'une coloration, alors qu'en absence de LH, les Ac marqués ne peuvent se fixer, d'où l'absence de coloration. C'est le principe utilisé dans les tests actuellement sur le marché (ex : Clearblue®, Primatime®…). [31]

1.1.2 Mode d'emploi général

Faciles à utiliser, les tests d'ovulation se manipulent un peu comme les tests de grossesse à la différence qu'il est préférable d'utiliser un test de grossesse le matin, et le test d'ovulation dans l'après-midi. En effet, la LH, mise en évidence par le test d'ovulation, se synthétise en début de matinée et ne sera excrétée par l'urine que de nombreuses heures plus tard [27].

Les tests d'ovulation sont vendus sous 2 formes : les bandes à tremper dans un récipient d'urine, et le bâtonnet sur lequel il faut uriner quelques secondes (10 à 15 en général). Ces deux types de tests sont tout aussi fiables l'un que l'autre, et il est préférable de bien suivre les notices de chaque produit pour obtenir le résultat le plus fiable.

- **Les étapes à suivre :**
  - Calculer sa date théorique d'ovulation (selon la méthode du calendrier ou de la courbe de température) ;
  - Réaliser et répéter le test tous les jours à partir du 5ème jour précédent la date théorique d'ovulation : il est conseillé de l'effectuer à la même heure chaque jour et de réduire la consommation de liquides au moins deux heures avant ;
  - Si le test est positif, l'ovulation aura lieu dans les 36h. C'est à ce moment que les rapports sexuels auront le plus de chance d'aboutir à une grossesse.
  - Si le test est négatif, renouveler le test le lendemain, jusqu'à obtenir un résultat positif (entamer une nouvelle boite si nécessaire).

- **Interférences possibles avec le test**
  - Grossesse et ménopause
  - Traitement de la fertilité à base de LH
  - L'utilisation du citrate de clomifène est possible mais affecte la longueur du cycle, une deuxième boîte sera indispensable [31].

1.1.3 Les tests d'ovulation disponibles en officine

Voici une liste non exhaustive des tests d'ovulation vendus en pharmacie, mentionnés dans le VIDAL [51], présentée sous forme de tableau afin de rappeler leurs caractéristiques.

Tableau 6 : tests d'ovulation vendus en pharmacie (liste non exhaustive)

	PERSONA **Unipath**	CLEARBLUE **Polivé**	PRIMATIME **Matara Diagnostics**
Présentation	- Boîte de première utilisation contenant l'appareil portatif électronique - Bâtonnets-tests urinaires à utiliser avec l'appareil Persona : Boîte de 8, sous emballage aluminium individuel	Test composé d'un appareil digital et de 7 recharges sous emballage individuel	Boite de 5 tests contenant 5 cartes-réactifs et 5 gobelets pour recueillir l'urine.
Méthode de détection	***E3G (métabolite de l'oestradiol)*** : réaction immunologique compétitive utilisant un anticorps monoclonal et une E3G conjuguée à une protéine ***LH*** : réaction immunologique « sandwich » utilisant une paire d'anticorps monoclonaux	***LH*** : réaction immunologique « sandwich » utilisant une paire d'anticorps monoclonaux	***LH*** : réaction immunologique « sandwich » utilisant une paire d'anticorps monoclonaux
Fiabilité	94 %	> 99 %.	97 %
Sensibilité	***E3G*** : augmentation de 30 ng/ml de la concentration d'E3G par rapport à la concentration basale ***LH*** : 40 UI/L	***LH*** *:* 40 UI/L	***LH*** :> 30 UI/L

1.2 Oligo et vitamino-thérapies

De nombreux compléments alimentaires sont mis sur le marché en prévention d'une future grossesse, et peuvent être poursuivis pendant celle-ci selon les fabricants. Mais sont-ils vraiment utiles ?

1.2.1 Périconception

Sous le terme période périconceptionnelle, on entend le 1er mois précédant le début de grossesse et les deux premiers mois de grossesse.

Pendant la grossesse, les besoins en vitamines, en fer, en calcium, en iode, en magnésium et acides gras de type oméga 3 augmentent. Malgré tout, actuellement, on estime qu'une supplémentation n'est pas nécessaire si la femme est en bonne santé, et que son alimentation est à la fois suffisante, équilibrée et diversifiée, auquel cas elle répondra à ses besoins et ceux de l'enfant [52].

La supplémentation vitaminique de la femme doit se limiter à la vitamine B9. Il est recommandé d'augmenter les apports en folates en période périconceptionnelle par une alimentation plus riche en légumes verts et, à défaut, par une supplémentation de 400 µg par jour pendant cette période (Spéciafoldine® 0,4mg). Cet apport vise à prévenir les risques d'anomalies de fermeture du tube neural, telles que le spina bifida et l'anencéphalie. Des risques dont la prévalence est estimée à une grossesse sur 1 000 en France [53].

Les données recueillies jusqu'à l'établissement des recommandations actuelles (datant de 1997) sont suffisantes pour ne pas recommander la supplémentation systématique de protéines, fer, calcium, fluor, magnésium et vitamine A ; par contre, elles sont insuffisantes en ce qui concerne le zinc, cuivre et sélénium, ainsi que les polyvitamines [54].

De nombreuses études ont été effectuées pour démontrer l'intérêt de ces supplémentations en période périconceptionnelle :

- pour ce qui est des ***polyvitamines***, une étude de 2008 montre que la prise d'un complément réduirait les troubles de l'ovulation [55], et selon une autre étude de 2006, elle augmenterait le taux de conception [56].
- le ***zinc et le sélénium*** ont une activité anti-oxydante et permettraient de lutter contre le stress oxydant, facteur négatif sur la fertilité. En effet, ce dernier serait responsable de la moitié des infertilités masculines et la prise alimentaire régulière d'antioxydants améliorerait la qualité spermatique (nombre, mobilité, morphologie des spermatozoïdes) [57]. Chez la femme, il influencerait toutes les étapes de la chaîne de la

reproduction (maturation ovocytaire, fécondation, développement embryonnaire, implantation de l'embryon) [58][59].

De plus, d'autres études ont permis de mettre en évidence que le zinc avait une action favorable sur la spermatogénèse [60] : augmentation du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes [61]. Aussi, le sélénium augmenterait la mobilité des spermatozoïdes [62] et améliorerait leur morphologie [61].

- ***le cuivre*** : antioxydant également, sa concentration séminale est corrélée positivement à la numération des spermatozoïdes, leur mobilité et leur morphologie. Par contre, une concentration trop élevée peut être toxique pour les spermatozoïdes [61].

Le CHU de Nice, qui a participé à l'élaboration d'un complément alimentaire (Conceptio ® : le seul sur le marché actuellement destiné aux hommes) par le biais des Dr Isnard et Benahmed, doit lancer prochainement une étude sur son impact sur les données spermatiques. Les résultats viendront compléter les données actuelles car dans la composition de ce complément, on retrouve entre autre, le zinc, le sélénium et les polyvitamines.

Le champ de réflexion est élargi à la L-carnitine et au DHA (acide docosahexanoïque) Actuellement, les études ont démontré que la L-carnitine, substance naturellement présente dans le sperme, influence positivement la concentration en spermatozoïdes, leur morphologie ainsi que leur mobilité. Le DHA (acide docosahexanoïque) joue un rôle dans la mobilité des spermatozoïdes : des taux de DHA inférieurs à la moyenne, entraînent une baisse de la mobilité des spermatozoïdes qui ont par conséquent, plus de difficultés à féconder l'ovule [63][64].

Pour conclure, le seul supplément apporté systématiquement en période périconceptionnelle concerne les femmes à condition que leur alimentation soit variée et équilibrée, est l'acide folique. D'autres suppléments peuvent être prescrits au cas par cas (fer, vitamine K). De plus, de nombreuses études sont menées depuis quelques années, et leurs conclusions conduiront peut être à changer les recommandations actuelles chez la femme pour augmenter la fertilité et favoriser le bon déroulement de la grossesse ; et à réévaluer l'intérêt d'une supplémentation chez l'homme pour augmenter sa fertilité [53].

1.2.2 Les compléments alimentaires disponibles en pharmacie

Pour les femmes [51]

Tableau 7 : compléments alimentaires en péri-conception et pendant la grossesse [51].

<table>
<tr><th>Spécialités</th><th>Composition</th><th>Posologie</th></tr>
<tr><td>ACTYFERIL gélule
Boîte de 60
Laboratoire CODIFRA</td><td><table><tr><th></th><th>p gélule</th></tr><tr><td>Fer (Hypro-Ri ®)</td><td>14 mg</td></tr><tr><td>Cuivre (Hypro-Ri)</td><td>1 mg</td></tr><tr><td>Vitamine B6</td><td>1 mg</td></tr><tr><td>Vitamine B9</td><td>100 µg</td></tr></table></td><td>1 gélule par jour.

Cure de 2 mois renouvelable.</td></tr>
<tr><td>CONCEPTIO FEMME gélule +capsule
Étui de 30 gélules + 30 capsules
Laboratoire des GRANIONS EA-PHARMA</td><td>Gélule : Oxyde de magnésium ; tunique : gélatine de poisson ; acide ascorbique (vitamine C) ; acétate de D α tocophérol (vitamine E) ; citrate de zinc ; levure dosée en sélénium ; niacinamide (vitamine B3) ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; pantothénate de calcium (vitamine B5) ; biotine (vitamine B8) [agent de charge : maltodextrines] ; cyanocobalamine (vitamine B12) [agent de charge : phosphate de calcium] ; chlorydrate de pyridoxine (vitamine B6) ; chlorhydrate de thiamine (vitamine B1) ; riboflavine (vitamine B2) ; acide folique (vitamine B9) ; iodure de potassium.
Capsule : Huile de poisson dosée en acide docosahexaénoïque (DHA) [antioxydant : tocophérols)] ; tunique : gélatine de poisson ; humectant : glycérol ; colorant : oxyde de fer.
Contient des traces d'iode.</td><td>Avec un grand verre d'eau, prendre 1 gélule le matin pendant le petit déjeuner et 1 capsule le soir pendant le dîner.

Programme de 6 mois, préconisé dès le désir de grossesse.</td></tr>
<tr><td>FEMIBION GROSSESSE comprimé
Boîte de 30
MERCK MÉDICATION FAMILIALE</td><td><table><tr><th>Analyse moyenne</th><th></th><th>p cp</th><th>% AJR*</th></tr><tr><td>Folates :</td><td>µg</td><td>400</td><td>200</td></tr><tr><td>- acide folique</td><td>µg</td><td>200</td><td></td></tr><tr><td>- l-méthylfolate de calcium (Metafolin)</td><td>µg</td><td>208</td><td></td></tr><tr><td>Vitamine B1</td><td>mg</td><td>1,2</td><td>109</td></tr><tr><td>Vitamine B2</td><td>mg</td><td>1,6</td><td>114</td></tr><tr><td>Vitamine B6</td><td>mg</td><td>1,9</td><td>136</td></tr><tr><td>Vitamine B12</td><td>µg</td><td>3</td><td>120</td></tr><tr><td>Biotine</td><td>µg</td><td>60</td><td>120</td></tr><tr><td>Nicotinamide</td><td>mg</td><td>15</td><td>94</td></tr><tr><td>Acide pantothénique</td><td>mg</td><td>6</td><td>100</td></tr><tr><td>Vitamine E</td><td>mg</td><td>13</td><td>108</td></tr><tr><td>Vitamine C</td><td>mg</td><td>110</td><td>138</td></tr><tr><td>Iode</td><td>µg</td><td>150</td><td>100</td></tr></table></td><td>Prendre un comprimé par jour avec un verre d'eau dès le désir d'enfant, jusqu'au 3e mois de grossesse.</td></tr>
<tr><td>FEMINABIANE CONCEPTION comprimé + capsule
Boîte de 28 comprimés et 28 capsules
Laboratoire PILEJE</td><td>Comprimé : Minéraux : carbonate de calcium (support : gomme d'acacia), oxyde de magnésium, citrate de zinc ; agents de charge : cellulose microcristalline (dioxyde de silicium), mono, di et triglycérides béhénate et croscarmellose ; vitamines (B1, B2, niacine, B6, folates, B12, E, D) ; antiagglomérant : stéarate de magnésium ; agents d'enrobage : hypromellose, cellulose microcristalline et esters acétiques de mono et diglycérides d'acides gras.

Capsule : Huile de poissons concentrée ; capsule : gélatine de poisson (gélifiant : glycérol) ; antioxydant : extrait de romarin Rosmarinus officinalis (feuilles).</td><td>1 comprimé et 1 capsule par jour, du désir d'enfant à la fin de la grossesse. Complémentation de 28 jours. A renouveler.</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>FOLIO comprimé périconceptionnel
Boîtier-doseur de 120
SteriPharm Export Sarl</td>
<td>
<table>
<tr><th></th><th>p comprimé</th></tr>
<tr><td>Acide folique</td><td>400 µg</td></tr>
<tr><td>Iodure de potassium</td><td>196 µg</td></tr>
<tr><td colspan="2">(soit 150 µg d'iode par comprimé)</td></tr>
</table>
Excipients : lactose, cellulose microcristalline, glucose, silice colloïdale anhydre, talc. Agent de séparation : stéarate de magnésium. Enrobage : hypromellose.
</td>
<td>1 comprimé par jour.</td>
</tr>
<tr>
<td>GYNEFAM capsule
Boîte de 30 capsules
Boîte de 90 capsules
« XL »
EFFIK</td>
<td>
<table>
<tr><th>Analyse moyenne</th><th>p capsule</th><th>% AJR* p capsule</th></tr>
<tr><td>Vitamines :</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>- B1</td><td>1,1 mg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- B2</td><td>1,4 mg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- B3/PP</td><td>16 mg EN</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- B5</td><td>6 mg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- B6</td><td>1,4 mg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- B8/H</td><td>50 µg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- B9 (acide folique)</td><td>400 µg</td><td>200</td></tr>
<tr><td>- B12</td><td>2,5 µg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- E</td><td>12 mg α-ET</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- D</td><td>10 µg</td><td>200</td></tr>
<tr><td>Minéraux et oligoéléments :</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>- Fer</td><td>14 mg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- Zinc</td><td>3,75 mg</td><td>37</td></tr>
<tr><td>- Magnésium</td><td>60 mg</td><td>16</td></tr>
<tr><td>- Cuivre</td><td>1 mg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- Manganèse</td><td>2 mg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- Iode</td><td>150 µg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>Oméga 3</td><td>200 mg</td><td>-</td></tr>
</table>
</td>
<td>Une capsule par jour à prendre avec un verre d'eau au milieu d'un repas.

Gynéfam peut être utilisé tout au long de la grossesse.</td>
</tr>
<tr>
<td>OLIGOBS PMA comprimé prématernité
Boîte de 30
Laboratoire CCD</td>
<td>
<table>
<tr><th>Analyse moyenne</th><th>p 1 cp</th><th>% AJR*</th></tr>
<tr><td>Vitamines :</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>- B6</td><td>2 mg</td><td>143</td></tr>
<tr><td>- B9</td><td>0,2 mg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- E</td><td>10 mg</td><td>83</td></tr>
<tr><td>- C</td><td>60 mg</td><td>75</td></tr>
<tr><td>Taurine</td><td>50 mg</td><td></td></tr>
<tr><td>Minéraux :</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>- Magnésium</td><td>100 mg</td><td>27</td></tr>
<tr><td>- Fer</td><td>14 mg</td><td>100</td></tr>
<tr><td>- Zinc</td><td>12 mg</td><td>120</td></tr>
</table>
</td>
<td>1 comprimé par jour</td>
</tr>
<tr>
<td>OLIGOBS PROCREA F gélule + capsule
Boîte de 30 gélules + 30 capsules
Laboratoire CCD</td>
<td>Pour 1 gélule : inositol, oxyde de magnésium lourd, vitamine C, taurine, vitamine E, oxyde de zinc ; lubrifiant : stéarate de magnésium (E 470b) ; sélénite de sodium, gluconate de cuivre, vitamine B12, vitamine B6, vitamine B9, chlorure de chrome. Enveloppe de la gélule : hypromellose ; colorant : dioxyde de titane.
Pour 1 capsule : huile de poisson ; antioxydant : tocophérol naturel ; extrait aromatique végétal. Enveloppe de la capsule : gélatine de poisson ; humectant : glycérol.</td>
<td>1 gélule et 1 capsule par jour, de préférence le soir, à avaler avec un verre d'eau.

A prendre en cure dès le désir d'enfant.</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td>
<table>
<tr><th>Analyse moyenne</th><th>p 1 gél</th><th>p 1 caps</th><th>% AJR*</th></tr>
<tr><td>Vitamines :</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>- B6</td><td>2 mg</td><td></td><td>142,8</td></tr>
<tr><td>- B9/acide folique</td><td>400 µg</td><td></td><td>200</td></tr>
<tr><td>- B12</td><td>3 µg</td><td></td><td>120</td></tr>
<tr><td>- C</td><td>120 mg</td><td></td><td>150</td></tr>
<tr><td>- E</td><td>15 mg</td><td></td><td>125</td></tr>
<tr><td>Minéraux :</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>- Zinc</td><td>15 mg</td><td></td><td>150</td></tr>
<tr><td>- Cuivre</td><td>500 µg</td><td></td><td>50</td></tr>
<tr><td>- Magnésium</td><td>100 mg</td><td></td><td>26,7</td></tr>
<tr><td>- Sélénium</td><td>50 µg</td><td></td><td>90,9</td></tr>
<tr><td>- Chrome</td><td>25 µg</td><td></td><td>62,5</td></tr>
<tr><td>Inositol</td><td>200 mg</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Taurine</td><td>50 mg</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Huile de poisson</td><td></td><td>500 mg</td><td></td></tr>
<tr><td>- Dont oméga 3 (TG)</td><td></td><td>300 mg</td><td></td></tr>
<tr><td>- DHA (TG)</td><td></td><td>215 mg</td><td></td></tr>
<tr><td>- EPA (TG)</td><td></td><td>30 mg</td><td></td></tr>
</table>
</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>SERENITE GROSSESSE
capsule
Coffret de 60
Laboratoire SYNERGIA</td>
<td>Par capsule : Oméga 3 marin (DHA 150 mg, EPA 50 mg), oméga 3 végétal (ALA 210 mg), vitamine C (120 mg), glycérophosphate de magnésium (100 mg), carbonate de magnésium (100 mg), vitamine B3 (18 mg), zinc citrate (15 mg), vitamines : E naturelle (15 mg), B5 (6 mg), B2 (1,6 mg), B1 (1,4 mg), B8 (0,15 mg), B9 (0,2 mg), iode (120 µg), sélénium (30 µg), vitamines D3 (5 µg), B12 (1 µg).</td>
<td>1 capsule par jour.</td>
</tr>
<tr>
<td>SUVEAL CONCEPTION
capsule
Boîte de 30
Laboratoire DENSMORE</td>
<td>Magnésium marin, huile de bourrache riche en GLA, vitamine C, sulfate de zinc, sulfate de fer, levure au sélénium, sulfate de cuivre, sulfate de manganèse, vitamines B1, B6, B9, vitamine E naturelle.</td>
<td>1 gélule par jour.</td>
</tr>
</table>

<u>Pour les hommes</u>

Tableau 8 : compléments alimentaires améliorant la fertilité masculine [51].

Spécialités	Composition	Posologie
CONCEPTIO® Homme Étui de 30 sachets + 90 capsules Laboratoire des GRANIONS EA-PHARMA	***<u>Sachet</u>*** : L-carnitine base ; saccharose ; arôme (support : maltodextrine, silice) ; antiagglomérants : silice colloïdale, silice hydratée ; correcteur d'acidité : acide citrique ; oxyde de zinc ; sélénite de sodium. ***<u>Capsule</u>*** : Huile de poisson titrée en acide docosahexaénoïque (DHA) [antioxydant : tocophérols] ; tunique : gélatine marine ; humectant : glycérol ; antiagglomérant : cire d'abeille (E 901) ; coenzyme Q10 ; D α tocophérol (vitamine E) [huile de tournesol] ; colorant : oxyde de fer (E 172) [glycérine] ; pyridoxine HCL (vitamine B6). Peut contenir des traces d'iode.	1 sachet le matin avant le petit déjeuner, à diluer dans un grand verre d'eau, et 3 capsules le soir avant le dîner. Préconisé en programme de 6 mois.

2. Conseils pouvant être rappelés à l'officine

2.1 Pour optimiser ses chances de grossesse

- ***Étape 1 :* savoir repérer sa période d'ovulation**

La méthode du calendrier

Cette méthode est fonction de la régularité et durée des cycles.

Si le cycle est régulier, l'estimation de la date d'ovulation sera d'autant plus facile. En effet, l'ovulation a lieu 14 jours avant le début du cycle suivant (=1er jour des règles). Par exemple, pour des cycles réguliers de 28 jours, l'ovulation aura lieu à J28-14 jours soit à J14 ; pour des cycles de 32 jours, la date d'ovulation est le 18ème jour du cycle (J32-14 jours).

Si le cycle est irrégulier, la date sera plus approximative car elle sera estimée en calculant la moyenne entre la date d'ovulation du cycle le plus court et celle du cycle le plus long [65].

La courbe de température

Le principe et la réalisation ont déjà été évoqués dans la partie I, §4.2.3. La courbe de température trouve surtout son intérêt chez les femmes ayant des cycles très réguliers : il faut réaliser plusieurs courbes, la courbe du mois précédent servant à prévoir la date d'ovulation du mois suivant. S'il y a ovulation, elle est marquée par le point le plus bas de la courbe précédent une élévation de température ; en absence d'ovulation, la courbe reste linéaire. Si une consultation avec un spécialiste est envisagée, il sera très intéressant de lui apporter ces tracés.

L'aspect de la glaire

L'observation de la glaire cervicale peut permettre de repérer la période ovulatoire car son aspect et son abondance changent à certains moments du cycle. Par exemple, la glaire est abondante, translucide et filante juste avant l'ovulation, ce qui facilite le passage des spermatozoïdes. Tandis qu'après l'ovulation, elle devient épaisse et opaque, pour disparaitre ensuite jusqu'à la prochaine ovulation [65].

Ces critères ne sont pas forcément facilement appréciables par chaque femme, c'est pourquoi il est intéressant de leur faire repérer les signes physiques pouvant être associés à l'ovulation tels que les tensions mammaires ou les douleurs pelviennes localisées [6].

Le test d'ovulation

Cf partie III, §1.1

- ***Étape 2 :* prendre des mesures hygiéno-diététiques**

L'*Inpes* a établi « Le guide nutrition pendant et après la grossesse » [66] destiné aux patientes, ainsi que et le «Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé » [67] qui permettent d'adopter des bonnes habitudes d'hygiène de vie avant, pendant et après la grossesse. Ils comportent les points suivants :

Alimentation

Il faut impérativement adopter une alimentation variée et équilibrée comportant des légumes et fruits frais (vitamines) ainsi que des laitages (calcium). Il est important de limiter les sucres rapides, les produits raffinés au profit des glucides complexes (céréales, pain) et des préparations maison. Aussi, il faut veiller à favoriser les graisses végétales aux animales.

Tabac, alcool, toxiques [68][69]

Le tabac est délétère sur la fertilité naturelle : il allonge le délai de conception et diminue les chances de grossesse naturelle et médicalement assistée. C'est pourquoi toute patiente tabagique doit être incitée à un sevrage afin d'améliorer sa fertilité naturelle [70]. De plus, le tabac est également proscrit pendant la grossesse en vue de ses effets délétères sur le fœtus (retard de croissance, petit poids de naissance, mort fœtale in utero…).

La prise d'alcool doit être évitée chez les femmes ayant un projet de grossesse et il faut supprimer toute prise d'alcool chez la femme enceinte pour éviter les lourdes conséquences comme le syndrome d'alcoolisation fœtale.

Si les conséquences de la consommation de cannabis ou autres drogues avant la grossesse sont mal connue, on sait cependant qu'elle induit une diminution du poids de naissance et à des effets sur le comportement du nouveau-né (diminution de la puissance des pleurs, altération du sommeil, et augmentation de l'impulsivité). Il est donc fortement recommandé d'arrêter toute consommation dès le projet de conception.

Exercice physique

Il faut éviter les exercices physiques intenses et répétés [70] car ils peuvent être la cause d'anovulation. Des exercices réguliers de faible intensité comme la marche permettent d'entretenir la forme physique et mentale. Ils permettent également de maintenir un poids de santé favorable à une meilleure fertilité.

- ***Étape 3 :* se préparer mentalement**

Gestion du stress

Il est essentiel de savoir gérer son stress. Des exercices de relaxation, de respiration permettent d'évacuer les stress. Aussi, l'exercice physique est un très bon allié : il est reconnu que le sport améliore l'humeur [65].

Sexualité

Des rapports sexuels à une fréquence de un jour sur deux pendant la fenêtre de fertilité optimise les chances de fécondité. Une fréquence supérieure, quotidienne, est possible, mais n'augmente pas les chances de conception [70]. Aussi, il est important de garder une sexualité épanouie et spontanée. Des témoignages de couples rapportent que les rapports programmés suscitent un stress supplémentaire et s'apparentent à une contrainte, alors que l'acte de procréer doit rester un plaisir [36].

Patience

Comme nous l'avons vu, le nombre de cycles nécessaires avant un succès est en moyenne de 4 à l'âge le plus fertile. Aussi, le retour à des cycles réguliers et fonctionnels après l'arrêt d'une contraception hormonale est plus ou moins long d'une femme à l'autre [65].

2.2 Quand consulter ?

Comme nous l'avons vu, dans le meilleur des cas, les chances de procréer par cycle sont de 25%. Une grossesse peut ainsi survenir qu'après plusieurs mois d'essais et efforts.

Nous rappellerons aussi que les recommandations précisent qu'un délai de deux ans avec rapports sexuels réguliers sans contraception doit s'écouler avant de considérer une pathologie de la fertilité.

Toutefois, il est recommandé d'avoir un avis médical :

- Après un an de rapports sexuels réguliers sans contraception ;
- Après six mois chez la femme âgée de plus de 35 ans ;
- Après six mois en cas d'antécédents ou de troubles gynécologiques (infections génitales, fibromes, irrégularité menstruelle…) [65].

3. Conseils dans le cadre d'une procréation médicalement assistée

Un article dédié à ces conseils est paru récemment dans le Moniteur des Pharmacies [5]. Il soumet les points essentiels que le pharmacien d'officine doit appliquer pour accompagner convenablement les patients, tels que :

- **Rappeler les notions sur la prise en charge médicale :**

Six tentatives d'inséminations artificielles ou quatre tentatives de FIV ou d'ICSI peuvent être prises en charge par la sécurité sociale. Le remboursement de tentatives supplémentaires fait l'objet d'une demande motivée adressée par le gynécologue au médecin conseil de la caisse d'assurance maladie. En cas de naissance d'un enfant, le nombre de nouvelles tentatives est à nouveau de 6 ou 4. La prise en charge médicale s'interrompt le 43éme anniversaire de la femme [5], l'âge de l'homme n'est pas limité [33].

« La prise en charge médicale est de 100% en pharmacie sur présentation de l'attestation fournie par la sécurité sociale valable pour une durée de 5 ans. Sur cette attestation est en général noté le mot « stérilité » ou une référence à l'article L. 322-3-12 ». Le matériel nécessaire aux injections non fourni dans les conditionnements des médicaments est lui, non remboursé [33].

- **Conseiller sur l'hygiène de vie à adopter**

Les conseils sont identiques à ceux évoqués dans l'étape 2 du titre 2.1 de cette même partie.

- **Soutenir psychologiquement les patients [4][34]**

Lorsque le couple relâche la pression, il n'est pas rare qu'une grossesse spontanée survienne : la part psychologique dans la survenue d'une grossesse n'est pas négligeable.

C'est pourquoi, un entretien avec un psychologue peut être envisagé avant toute tentative d'AMP. Le fait de comprendre les peurs, les inquiétudes, les culpabilités, qui représentent un frein à la fertilité, est un atout majeur pour la réussite d'une grossesse. Les causes les plus citées dans les témoignages sont :

- les interruptions de grossesse, même si ce choix était argumenté ;
- des conditions de mise au monde difficile d'un premier enfant physiquement (forceps, déchirure…) ou moralement (solitude, dépression du post-partum) ;
- des relations mère-fille complexes.

En revanche, pendant la tentative d'AMP, la période qui suit le transfert de l'ovocyte fécondé est la plus redoutée : il est conseillé de poursuivre ses activités physiques et professionnelles et de ne pas focaliser sur une grossesse encore incertaine.

Pour finir, un soutien psychologique peut être utile après plusieurs échecs, lorsque l'inquiétude est grandissante. Des tensions au sein du couple peuvent survenir (culpabilité, ressenti différent du désir d'enfant, altération des sentiments et d'une sexualité épanouie…) ou avec la famille et l'entourage (sentiment d'incompréhension, isolement). Il est alors conseillé d'attendre au moins deux à trois cycles entre deux FIV pour bien récupérer physiquement et psychiquement, de prendre des vacances pour se changer l'esprit. Discuter avec d'autres couples rencontrant les mêmes difficultés aide aussi à surmonter l'échec (associations de patients, sites internet, forum…) [71].

- **Rappeler le suivi du traitement et des injections**

Le traitement est suivi par échographie et dosage de l'œstradiol : il faut savoir que la patiente peut manger et boire avant le prélèvement sanguin.

Concernant les injections sous-cutanées, il a été rapporté que les patientes étaient rassurée d'apprendre à les réaliser elle-même afin de ne pas dépendre d'une tierce personne (peur d'un retard…).

Le pharmacien doit toujours vérifier si le conditionnement de la spécialité prescrite prévoit le matériel nécessaire. Le cas échéant, il doit fournir une seringue, une aiguille longue (type IM) pour reconstituer la solution à injecter et une aiguille fine pour l'injection sous-cutanée (de 23G à 27 ou 29G).

Il doit également rappeler quelques principes simples tels que sortir les produits du réfrigérateur 30 minutes avant l'injection selon les cas, désinfecter et changer régulièrement de sites d'injections (abdomen, cuisse, bras) et, masser quelques secondes pour faciliter la diffusion du produit [5]. Il n'oubliera pas de fournir une boîte pour le recyclage des aiguilles [71].

- **Répondre aux angoisses liées à la ponction ou au transfert.**

La ponction ovocytaire est souvent réalisée sous anesthésie locale ou générale légère (de 15 à 20 minutes).

Après le transfert, un temps de repos (variable d'un service à l'autre) est à respecter. Le mieux ensuite est de ne pas modifier son rythme de vie : le repos strict ou les déplacements n'ont aucune incidence sur la réussite du traitement. Rassurer la patiente sur le fait que de petits saignements peuvent avoir lieu juste après le transfert [5].

- **Rappeler l'importance de la surveillance des effets secondaires**

Bouffées de chaleur, irritabilité et maux de tête sont possibles avec les analogues de GnRH. Avec les agonistes, lors d'un protocole long, de petits saignements peuvent survenir à la fin du « flare-up ».

Lors de la stimulation, des pesanteurs pelviennes, des céphalées, des lourdeurs de jambes peuvent être ressenties.

Il faut apprendre à la patiente à repérer les signes d'un syndrome d'hyperstimulation ovarienne pouvant survenir dans les 3 à 10 jours qui suivent l'administration d'hCG et qui peut s'aggraver rapidement en cas de grossesse. Toutes douleurs dans le bas ventre associées à une augmentation du volume de l'abdomen, de nausées et/ou vomissements, d'une prise de poids, d'un malaise général et parfois d'œdèmes doivent les amener à consulter rapidement [71].

- **Rassurer les patients sur l’évolution de la grossesse**

Les complications d’une grossesse obtenue par AMP (fausses couches spontanées, grossesses extra-utérines, malformations) sont les mêmes que pour les grossesses naturelles [5].

PARTIE IV :
Résultats de l'enquête réalisée auprès des officines de Lorraine

PARTIE IV :
Résultats de l'enquête réalisée auprès des officines de Lorraine

1. Description de l'étude

1.1 Questionnaire

Nous avons construit un questionnaire grâce à un travail en collaboration avec deux praticiens du CHU de Nantes : le *Dr Miguel Jean*, chef du service de médecine et de biologie de la reproduction et le *Dr Thomas Fréour,* pharmacien biologiste dans le même service.

Celui-ci, à travers les questions posées, avait pour but de nous éclairer sur la connaissance des pharmaciens sur l'infertilité et ses traitements, leur relation avec les couples et les conseils qu'ils peuvent leur apporter. L'objectif final était d'établir s'il existait une demande de la part des pharmaciens d'officine pour la mise en place de formations dans ce domaine.

On l'a voulu simple et concis, afin d'optimiser le nombre de réponse et ainsi, obtenir des données suffisamment informatives et interprétables.

Le questionnaire (Figure 12) a été diffusé par e-mail. Les adresses mail des différentes officines ont été obtenues grâce à l'aimable collaboration de Mme Monique DURAND, présidente du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens de Lorraine.

Le Pharmacien d'Officine face à la prise en charge de l'infertilité en Lorraine

Veuillez remplir un formulaire par officine, merci.

Vous et l'officine

1. Quelle fonction avez-vous dans l'officine?

- (•) Pharmacien
- ( ) Préparateur

2. Où est située l'officine?

- (•) Milieu urbain
- ( ) Milieu semi-urbain
- ( ) Milieu rural

3. Quel est votre environnement médical?

- [ ] Médecins généralistes
- [ ] Gynécologues
- [ ] Hôpital(aux) avec service AMP (procréation médicalement assistée)

Votre rapport avec les traitements contre l'infertilité

4. Avez-vous déjà délivré des ordonnances avec un traitement contre l'infertilité?

- ( ) Oui
- ( ) Non ==> Passez à la question 9 SVP

5. Si oui, à quelle fréquence?

- ( ) Ponctuellement, au cours d'une année
- ( ) Régulièrement, dans un trimestre
- (•) Souvent, plusieurs fois par mois

6. Les prescriptions concernent le plus souvent :

- ( ) L'association d'un inducteur de l'ovulation (anti-œstrogène, gonadotrophine humaine) et d'une gonadotrophine chorionique pour le déclenchement de l'ovulation dans le cadre d'un protocole de stimulation ovarienne simple
- ( ) L'association, dans le cadre de protocoles plus complexes, d'un inducteur d'ovulation à un agoniste ou antagoniste de le GnRH et d'une gonadotrophine chorionique

Au moment de la dispensation de l'ordonnance

7. Lors de l'analyse de l'ordonnance, avez-vous déjà été confronté à des problèmes tels que : prescripteur non autorisé, posologie incohérente, ordonnance non conforme à la stratégie thérapeutique (protocole)… ?

- Oui
- Non

8. Si oui : avez-vous pu obtenir facilement des précisions auprès du prescripteur ?

- Oui
- Non

9. Connaissez-vous les principaux effets secondaires d'un traitement contre l'infertilité auxquels la patiente doit être sensibilisée?

- Oui
- Non

10. Etes-vous informé(e) des conditions de stockage et d'utilisation des médicaments à rappeler aux patientes?

- Oui
- Non

Au cours de la délivrance de tests de grossesse ou d'ovulation

11. Etiez-vous déjà amené(e) à répondre à des interrogations de patientes inquiètes de ne pas pouvoir avoir d'enfants suite à des achats répétés de tests de grossesse et/ou d'ovulation dans votre officine?

- Oui
- Non

12. Dans ces conditions, étiez-vous amené(e) à aborder avec elles les traitements de l'infertilité et à les orienter vers un spécialiste ou un service d'AMP?

- Oui
- Non

13. Connaissez-vous les recommandations hygiéno-diététiques pouvant améliorer la fertilité et qui peuvent être rappelées aux patientes ayant un désir de grossesse?

- Oui
- Non

Formation continue

14. Pensez-vous qu'une formation de l'équipe officinale sur l'infertilité et ses traitements est indispensable?

- ◌ Oui
- ◌ Non

15. Si oui, quels sont les points que vous souhaiteriez aborder :

- ☐ La physiopathologie de la fertilité
- ☐ Les facteurs de risque de l'infertilité
- ☐ Les bilans d'infertilité (chez l'homme et la femme)
- ☐ Les médicaments de l'infertilité (molécules, posologie, effets secondaires, ...)
- ☐ Les résultats de la médecine de la procréation
- ☐ Les questions éthiques soulevées par la médicalisation du désir d'enfant

Figure 12 : questionnaire établi à l'intention des officines de Lorraine.

Ce questionnaire a été conçu sur « **Google Documents »**, une suite bureautique web gratuite développé par Google. Elle permet de créer facilement un formulaire et de le publier en ligne. Un lien hypertexte lui est associé et a pu être joint dans l'e-mail envoyé aux pharmaciens, qui étaient invités à cliquer dessus pour répondre au questionnaire en ligne. Les réponses s'affichaient en temps réel dans une feuille de calcul du tableur Google, et un « résumé des réponses » sous forme de graphiques et pourcentages était consultable.

Les étapes suivantes se sont faites en collaboration avec Alexandrine Lambert, maître de conférences rattachée à la plateforme informatique de notre faculté. Nous avons exporté la feuille de calcul dans Excel, ce qui nous a permis de faire des tableaux croisés dynamiques dans le but de croiser des résultats et ainsi de faire le lien entre différentes conditions : nous verrons les graphiques issus de ces tableaux dans le paragraphe « résultats croisés ».

92 réponses nous sont parvenues sur 750 pharmacies lorraines sollicitées, soit un taux de réponse de 12%.

2. Résultats obtenus et discussion

2.1 Analyse des résultats par items

2.1.1 Réponses relatives à l'item « Vous et l'officine »

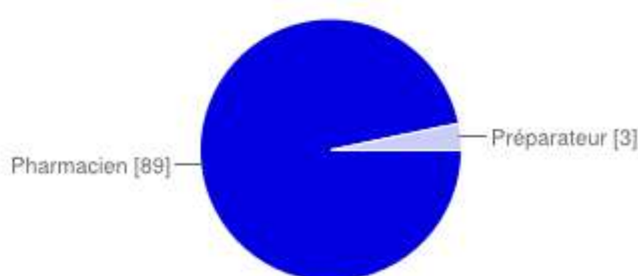
On peut voir que la plupart des réponses émanent d'un pharmacien (97%) et que les préparateurs en pharmacie sont peu représentés (3%). Ceci peut s'expliquer par le fait que le questionnaire était envoyé directement sur les boîtes e-mail consultés le plus souvent par des pharmaciens (Figure 13.1).

49% des réponses proviennent de pharmacies situées en milieu rural, l'autre moitié étant partagée en parties quasiment égales entre les pharmacies de milieu urbain (28%) et semi-urbain (23%) (Figure 13.2).

Pour ce qui est de l'environnement médical, c'est-à-dire les professionnels de santé se trouvant à proximité des pharmacies, on peut voir que toutes les pharmacies comptent un ou plusieurs médecins généralistes à proximité, 34% des gynécologues, et 11% d'entre elles seulement sont entourées d'un hôpital avec un service spécialisé dans la PMA (Figure 13.3).

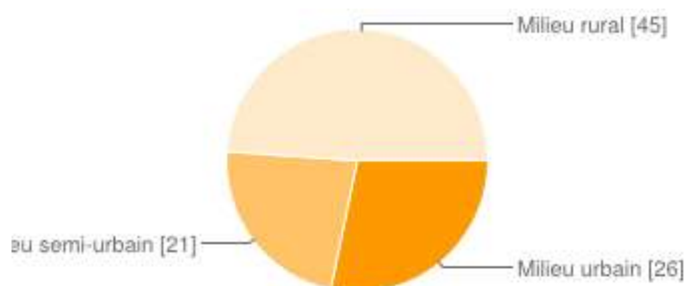
Vous et l'officine

1. Quelle fonction avez-vous dans l'officine?



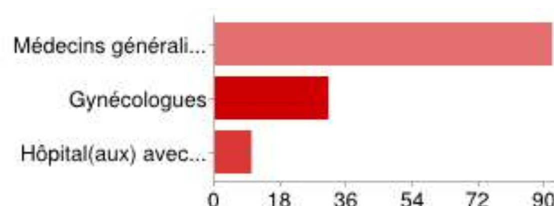
Pharmacien	**89**	97%
Préparateur	**3**	3%

2. Où est située l'officine?



Milieu urbain	**26**	28%
Milieu semi-urbain	**21**	23%
Milieu rural	**45**	49%

3. Quel est votre environnement médical?



Médecins généralistes	**92**	100%
Gynécologues	**31**	34%
Hôpital(aux) avec service AMP	**10**	11%

Les utilisateurs peuvent cocher plusieurs cases, donc les pourcentages peuvent être supérieurs à 100 %.

Figure 13 : résultats relatifs au premier item "Vous et l'officine"

2.1.2 Réponses relatives à l'item « Votre rapport avec les traitements contre l'infertilité »

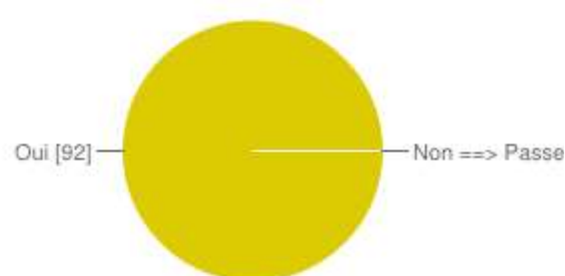
Il apparaît que 100% des participants ont déjà délivré des ordonnances avec un traitement concernant l'infertilité (Figure 14).

Dans 60% des cas, ces délivrances se font « ponctuellement au cours d'une année », c'est-à-dire 1 à 2 fois par an, voire 3. Ensuite, 34% sont confrontés à en délivrer « régulièrement dans un trimestre », ce qui peut se quantifier à 3 ou 12 délivrances par an. Par contre, seulement 7 % en délivrent « souvent plusieurs fois par mois » soit plus de 12 délivrances par an.

Concernant les prescriptions, 65 participants déclarent délivrer le plus souvent les médicaments utilisés dans des protocoles simples, et les 26 autres les médicaments utilisés dans des protocoles plus complexes.

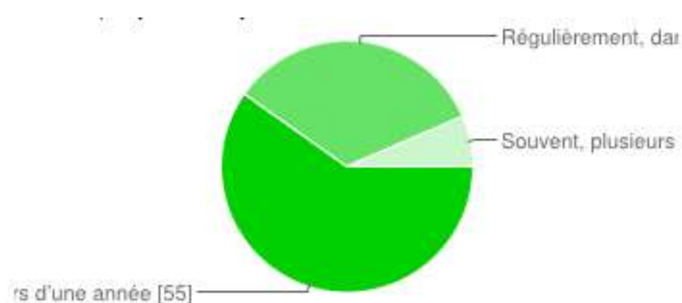
Votre rapport avec les traitements contre l'infertilité

4. Avez-vous déjà délivré des ordonnances avec un traitement contre l'infertilité?



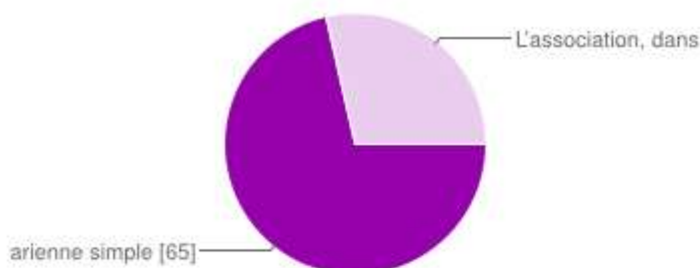
Oui	**92**	100%
Non ==> Passez à la question 9 SVP	**0**	0%

5. Si oui, à quelle fréquence?



Ponctuellement, au cours d'une année	**55**	60%
Régulièrement, dans un trimestre	**31**	34%
Souvent, plusieurs fois par mois	**6**	7%

6. Les prescriptions concernent le plus souvent :



L'association d'un inducteur de l'ovulation (anti-œstrogène, gonadotrophine humaine) et d'une gonadotrophine chorionique pour le déclenchement de l'ovulation dans le cadre d'un protocole de stimulation ovarienne simple	**65**	71%
L'association, dans le cadre de protocoles plus complexes, d'un inducteur d'ovulation à un agoniste ou antagoniste de le GnRH et d'une gonadotrophine chorionique	**26**	28%

Figure 14 : résultats relatifs au second item "Votre rapport avec les traitements contre l'infertilité"

2.1.3 Réponses relatives à l'item « Au moment de la dispensation de l'ordonnance »

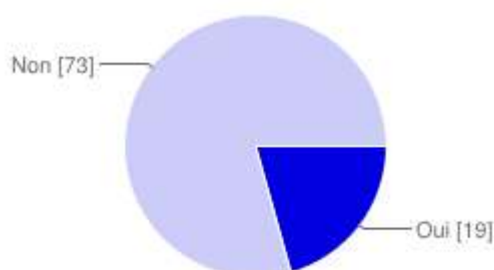
Selon la figure 15, 21% des participants ont été confrontés à des problèmes de recevabilité de l'ordonnance, et parmi eux, 16% ont obtenu facilement des précisions auprès des prescripteurs. On peut en conclure que les prescriptions sont souvent conformes, et le cas échéant, les pharmaciens rentrent facilement en contact avec un médecin afin de la parfaire. La communication entre médecin et pharmacien semble relativement aisée même si les chiffres montrent qu'une amélioration est possible.

La question sur les effets indésirables des traitements de l'infertilité partage les sondés en deux : 52% disent les connaître et 42% reconnaissent les ignorer. Ces chiffres laissent paraître le manque d'information des pharmaciens à propos de ces traitements qui sont peu abordés pendant le cursus universitaire.

Pour ce qui est des conditions de stockage et d'utilisation des médicaments de l'infertilité, ils sont plus unanimes : 92% en sont informés, 5% seulement ne le sont pas et 3% se sont abstenus de répondre. Cela montre que les informations relatives au stockage sont facilement perçues et connues par les pharmaciens

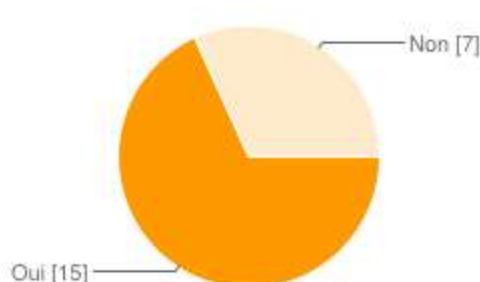
Au moment de la dispensation de l'ordonnance

7. Lors de l'analyse de l'ordonnance, avez-vous déjà été confronté à des problèmes tels que : prescripteur non autorisé, posologie incohérente, ordonnance non conforme à la stratégie thérapeutique (protocole)… ?



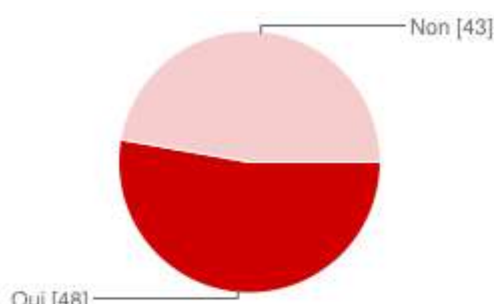
Oui	**19**	21%
Non	**73**	79%

8. Si oui : avez-vous pu obtenir facilement des précisions auprès du prescripteur ?



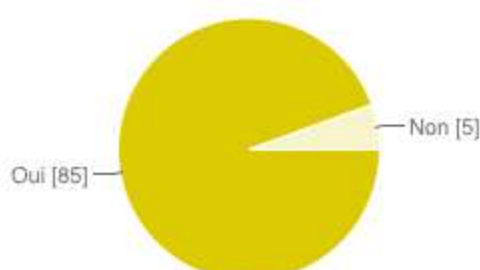
Oui	**15**	16%
Non	**7**	8%

9. Connaissez-vous les principaux effets secondaires d'un traitement contre l'infertilité auxquels la patiente doit être sensibilisée?



Oui	**48**	52%
Non	**43**	47%

10. Etes-vous informé(e) des conditions de stockage et d'utilisation des médicaments à rappeler aux patientes?



Oui	**85**	92%
Non	**5**	5%

Figure 15 : résultats relatifs au troisième item "Au moment de la dispensation de l'ordonnance"

2.1.4 Réponses relatives à l'item « Au cours de la délivrance de tests de grossesse ou d'ovulation »

Pour la 11ème question (Figure 16), là encore, les participants sont partagés en deux : environ la moitié a été confrontée à répondre aux inquiétudes de leur patientèle vis-à-vis des achats répétés de tests de grossesse ou d'ovulation, alors que l'autre moitié n'est pas concernée. Ces chiffres montrent que certains patients considèrent le pharmacien comme

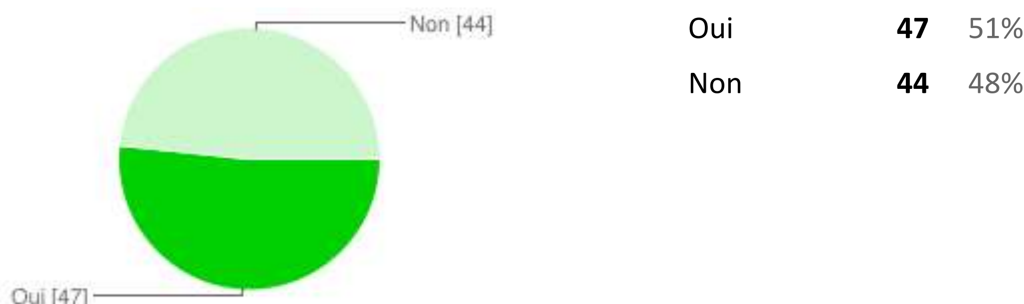
un interlocuteur privilégié, alors que d'autres non, où alors n'osent-ils pas aborder le sujet eux-mêmes (honte, culpabilité) ?

La 12ème question montre que 49% des participants ont été amenés à aborder le sujet de l'infertilité avec des patientes achetant des tests de grossesse ou d'ovulation, alors que les autres non. Pourtant, il est du ressort du pharmacien d'engager le dialogue avec les patients, et il serait intéressant de placer quelques conseils pouvant améliorer la fertilité lors de ces ventes.

Les recommandations hygiéno-diététiques pouvant améliorer la fertilité sont connues par 41% des répondeurs, alors que 57% ne les connaissent pas ou plus. Ces chiffres montrent là encore que les pharmaciens sont mal informés et confortent les résultats de la question précédente : en effet, il est plus difficile d'engager le dialogue sur un sujet dont nos connaissances sont limitées.

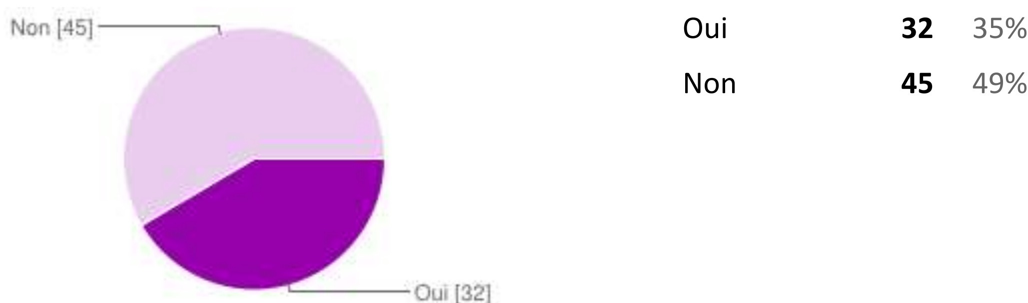
Au cours de la délivrance de tests de grossesse ou d'ovulation

11. Etiez-vous déjà amené(e) à répondre à des interrogations de patientes inquiètes de ne pas pouvoir avoir d'enfants suite à des achats répétés de tests de grossesse et/ou d'ovulation dans votre officine?



Oui	**47**	51%
Non	**44**	48%

12. Dans ces conditions, étiez-vous amené(e) à aborder avec elles les traitements de l'infertilité et à les orienter vers un spécialiste ou un service d'AMP?



Oui	**32**	35%
Non	**45**	49%

13. Connaissez-vous les recommandations hygiéno-diététiques pouvant améliorer la fertilité et qui peuvent être rappelées aux patientes ayant un désir de grossesse?

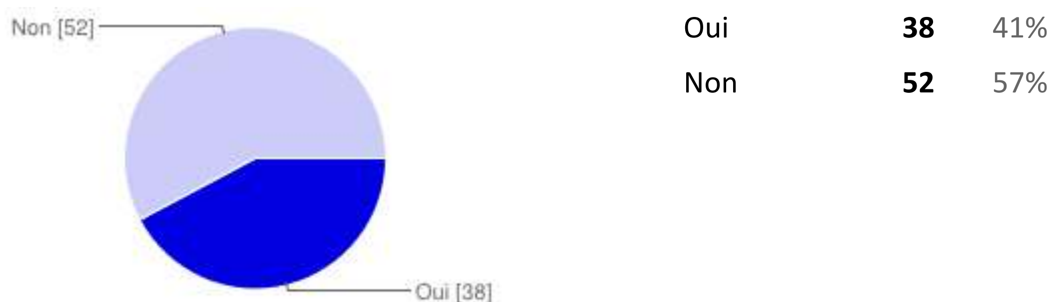


Figure 16 : résultats relatifs au quatrième item "Au cours de la délivrance de tests de grossesse ou d'ovulation"

2.1.5 Réponses relatives à l'item « Formation continue »

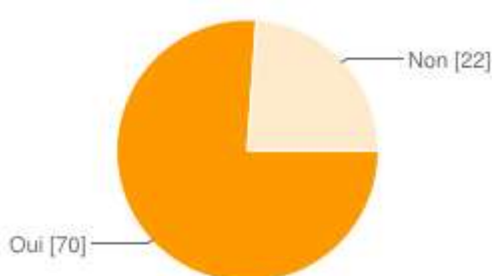
A la question « pensez-vous qu'une formation de l'équipe officinale sur l'infertilité et ses traitements est indispensable ? », 76% ont répondu y être favorable, bien loin devant les réfractaires (24%) (Figure 17). Ces chiffres sont en adéquation avec le constat des questions précédentes et montrent bien que les pharmaciens sont conscients de leur lacune envers l'infertilité.

Pour finir, il leur a été demandé de choisir parmi une liste d'items, lesquels ils aimeraient aborder dans le cadre d'une formation. Les voici classés ci-dessous par ordre d'intérêt selon la figure 17 :

- les médicaments de l'infertilité (molécules, posologies, effets secondaires…) : 88%
- les facteurs de risque de l'infertilité : 77%
- la physiopathologie et les bilans de l'infertilité chez la femme et l'homme : 58%
- les résultats de la médecine de la procréation : 40%
- les questions éthiques soulevées par la médicalisation du désir d'enfant : 33%

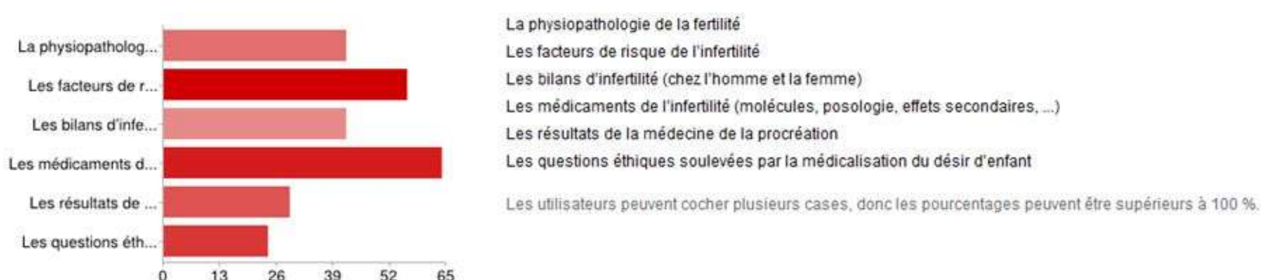
Formation continue

14. Pensez-vous qu'une formation de l'équipe officinale sur l'infertilité et ses traitements est indispensable?



Oui	**70**	76%
Non	**22**	24%

15. Si oui, quels sont les points que vous souhaiteriez aborder :



La physiopathologie de la fertilité	**42**	**58%**
Les facteurs de risque de l'infertilité	**56**	**77%**
Les bilans d'infertilité (chez l'homme et la femme)	**42**	**58%**
Les médicaments de l'infertilité (molécules, posologie, effets secondaires, ...)	**64**	**88%**
Les résultats de la médecine de la procréation	**29**	40%
Les questions éthiques soulevées par la médicalisation du désir d'enfant	**24**	33%

Figure 17 : résultats relatifs au cinquième item "Formation continue"

2.2 Résultats croisés

Nous avons établi des relations entre la fréquence de dispensation, le niveau d'urbanisation et l'environnement médical. Ensuite, nous avons recherché l'influence de ces trois facteurs sur le type de prescription, la connaissance des effets secondaires, des conditions de stockage et d'utilisation des médicaments et des recommandations hygiéno-

diététiques. Nous verrons aussi si ces facteurs ont une répercussion sur les échanges entre la patientèle et le personnel de l'officine, et sur le désir d'une formation sur l'infertilité.

- Relation entre la fréquence de dispensation et le niveau d'urbanisation

Avant tout, on constate que quelque soit le niveau d'urbanisation, les dispensations sont en majeure partie ponctuelles (Figure 18).

58% des pharmaciens en milieu rural déclarent délivrer ponctuellement des ordonnances pour l'infertilité, 38% régulièrement, et 4% fréquemment. Les résultats pour le milieu semi-urbain sont quasiment similaires : 57% pour les délivrances ponctuelles, 43% pour les régulières et aucune délivrance fréquente. Quant aux participants du milieu urbain, 65% déclarent faire des délivrances ponctuelles, 19% régulières et 16% fréquentes. On voit bien que les dispensations fréquentes en milieu urbain sont fortement plus élevées par rapport aux autres milieux, en défaveur des dispensations régulières. Ainsi le milieu urbain serait plus propice aux délivrances fréquentes.

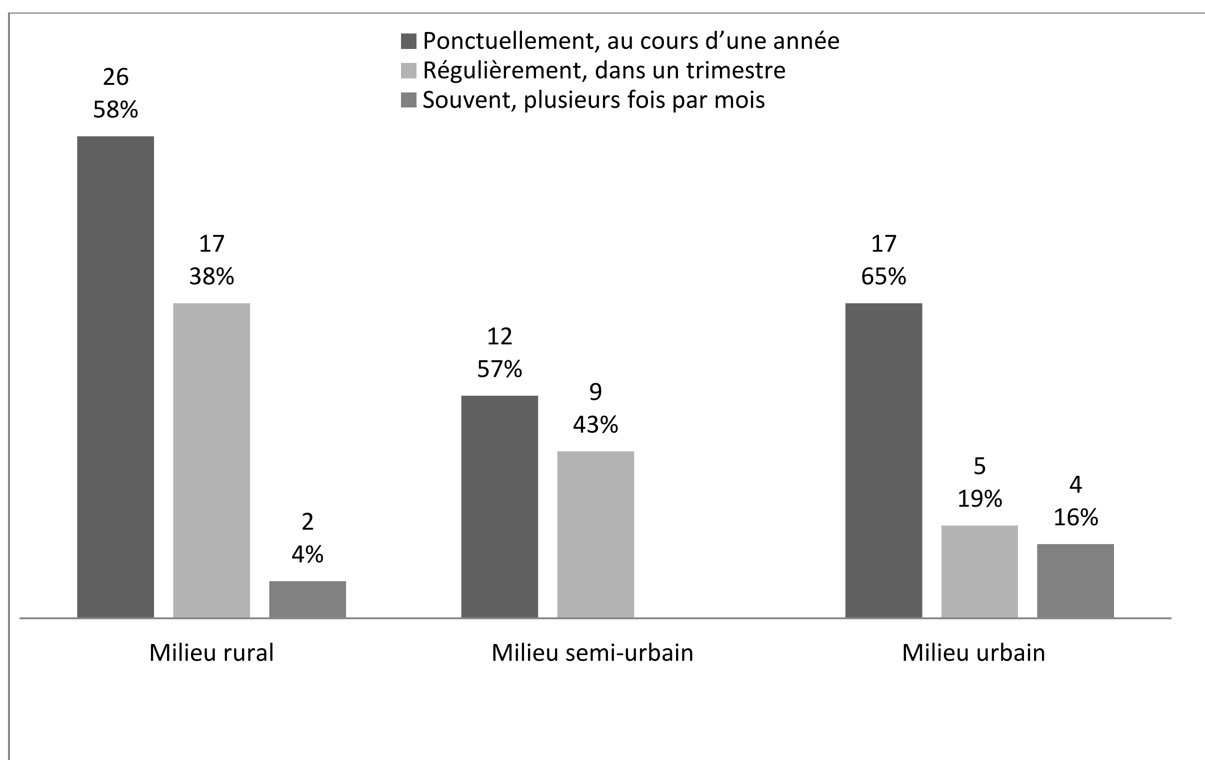


Figure 18 : fréquence de dispensation des ordonnances pour l'infertilité en fonction du niveau d'urbanisation.

- <u>Relation entre la fréquence et l'environnement médical</u>

Il n'est pas facile d'établir un lien entre la fréquence de dispensation et l'environnement médical car les patients sont nomades, libres d'aller dans la pharmacie de leur choix. Ainsi, une personne consultant en ville, peut très bien aller dans sa pharmacie de campagne ou alors se présenter à la pharmacie la plus proche de son lieu de consultation… Quoiqu'il en soit, si on s'intéresse à chaque fréquence, les résultats sont semblables : la majorité des dispensations se font dans le cadre d'un environnement composé uniquement de généralistes (50 à 66%), suivi par l'environnement généralistes/gynécologues (20 à 33%) et du trio généralistes/gynécologues/hôpital avec service d'AMP (7 à 17%). Si on s'intéresse de plus près à chaque environnement, on constate qu'un environnement composé uniquement de généralistes ne semble pas influencer la fréquence des dispensations : les chiffres sont stables entre les différentes fréquences (50 à 66% des dispensations émanent de ce milieu). Idem pour l'environnement généralistes/gynécologues : quelle que soit la fréquence, 20 à 33% des dispensations proviennent de ce milieu. Par contre, pour l'environnement Généralistes/Gynécologues/Hôpital avec service d'AMP, les chiffres passent du simple au double (× 2,3) entre une dispensation ponctuelle et une dispensation régulière ou fréquente (Figure 19).

La présence d'un hôpital avec un service d'AMP à proximité influencerait donc positivement la fréquence des dispensations.

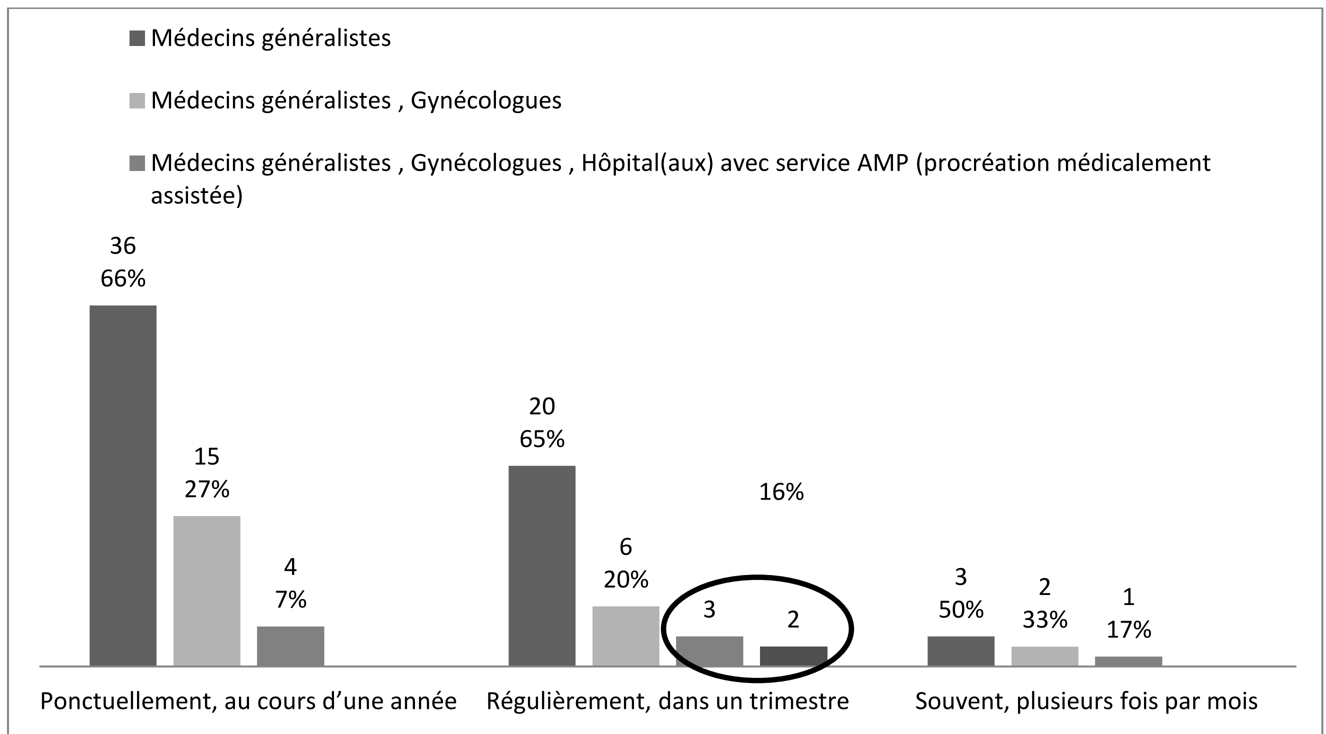


Figure 19 : fréquence de dispensations d'ordonnances pour l'infertilité en fonction de l'environnement médical.

- **Relation entre le niveau d'urbanisation et l'environnement médical**

Selon la figure 20, on peut voir qu'en milieu rural et semi-urbain, la majorité des participants sont entourés uniquement de généralistes (71 à 78%). 15 à 20% sont entourés de généralistes et gynécologues, et seulement 7 à 10% ont un hôpital avec service d'AMP ainsi que des généralistes et gynécologues à proximité. En milieu urbain, les chiffres sont différents : la majorité des officines est à proximité de généralistes et de gynécologues (46%), suivi à 35% par un environnement de généralistes uniquement, et 19% par le trio Généralistes/Gynécologues/Hôpital avec service d'AMP soit 2 fois plus qu'en milieu semi-urbain et quasiment trois fois plus qu'en milieu rural. Les spécialistes se trouvent sans grande surprise en majorité en milieu urbain.

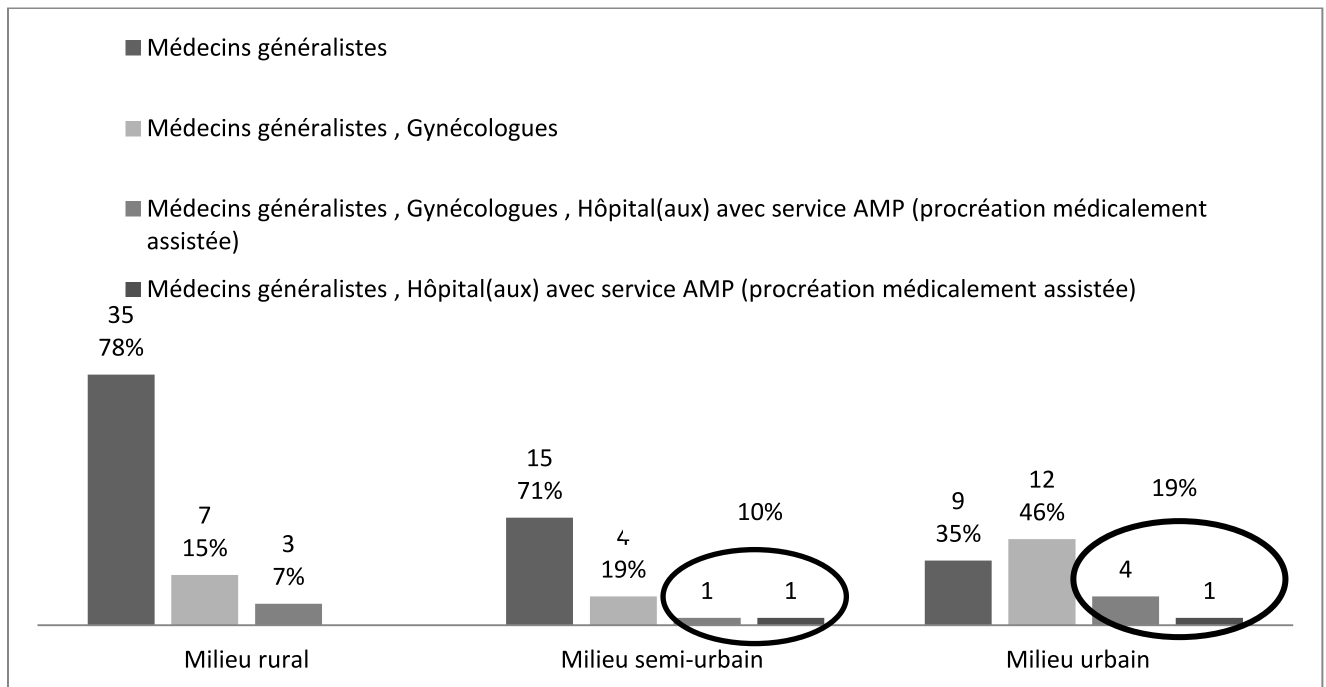


Figure 20 : environnement médical en fonction du niveau d'urbanisation.

Pour conclure, la fréquence des dispensations semble être influencée positivement en milieu urbain du fait de la présence de structures spécialisées et de personnel qualifié dans l'infertilité.

- Influence du niveau d'urbanisation de l'officine (milieu), de l'environnement médical et de la fréquence de dispensation sur :
  - ***Le type de prescription***

Selon la figure 21.A, on voit que quelque soit le milieu, la fréquence, et l'environnement, la prescription dans le cadre d'un protocole de stimulation ovarienne simple prédomine. En effet, ces prescriptions concernent 66% des prescriptions totales en milieu rural, 76% en milieu semi-urbain et 77% en milieu urbain.

De plus, elles représentent 72% des prescriptions retrouvées ponctuellement, 74% des prescriptions régulières (Figure 21.B).

Enfin, 72% des ces mêmes prescriptions émanent d'un milieu médical composé uniquement de généralistes, 77% d'un milieu associant généralistes et gynécologues, et 60% d'un milieu constitué de généralistes, gynécologues et d'au moins un centre avec un service d'AMP (Figure 21.C).

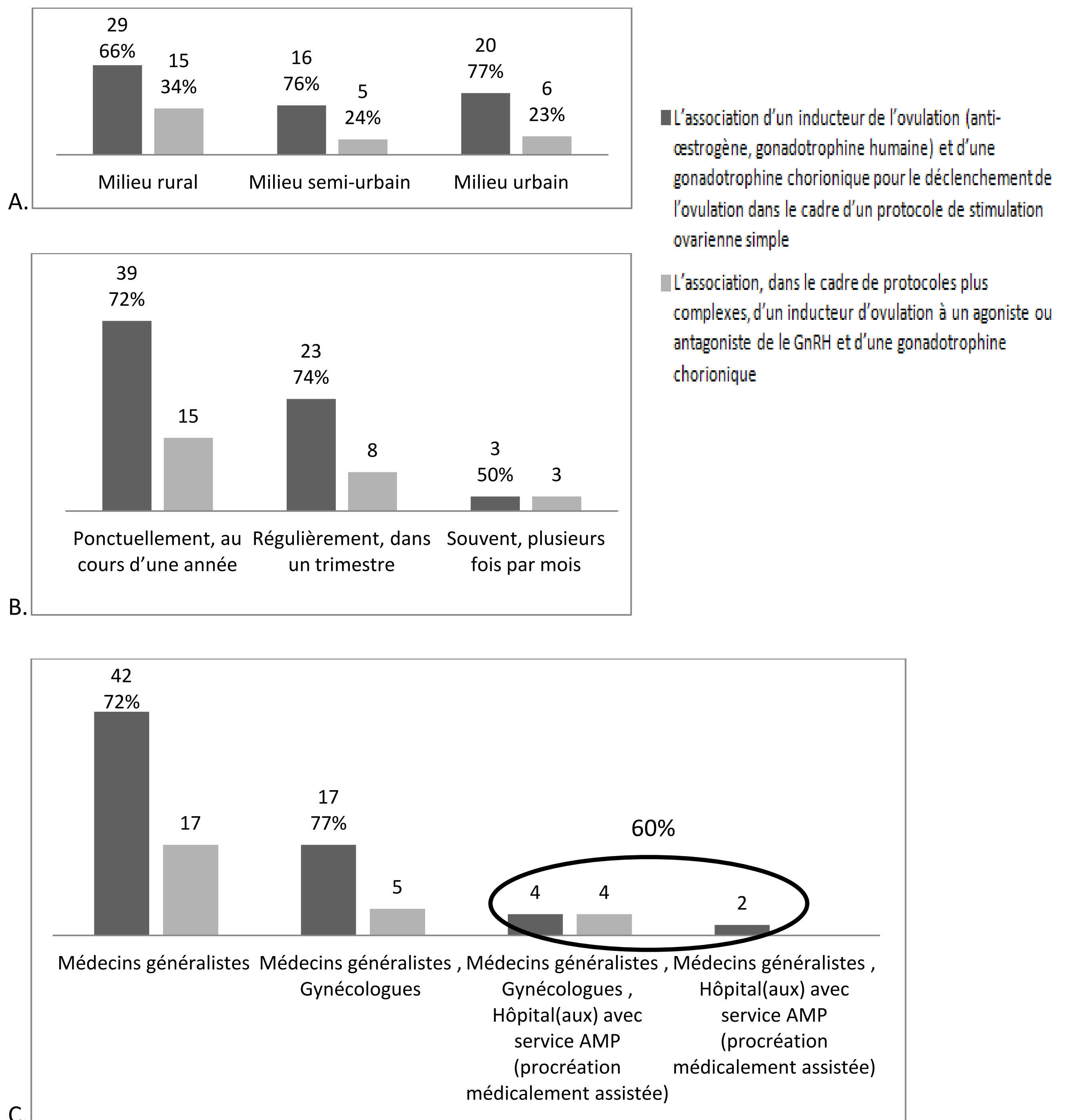


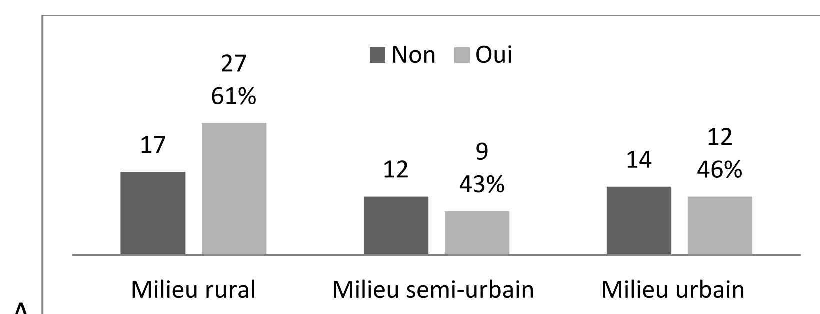
Figure 21 : Influence du niveau d'urbanisation de l'officine, de l'environnement médical et de la fréquence de dispensation sur le type de prescription.

- ***La connaissance des effets secondaires***

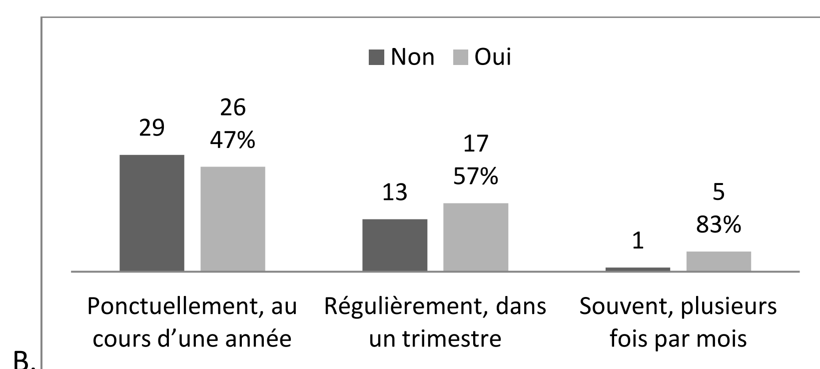
61% des participants du milieu rural expriment connaitre les effets secondaires, ceux du milieu semi-urbain et urbain répondent les connaître à 43 et 46% respectivement (Figure 22.A).

Quant à la fréquence, 57% des participants qui délivrent régulièrement des ordonnances en connaissent les effets secondaires, contre 47% pour les pharmaciens qui délivrent les ordonnances ponctuellement. Pour les délivrances fréquentes, malgré le faible nombre de concernés, la majorité connaîtrait les effets secondaires (Figure 22.B). Une fréquence plus élevée de délivrance des ordonnances sur l'infertilité est corrélée positivement à la connaissance des effets indésirables.

Lorsque l'environnement est composé uniquement de généralistes, 49% connaissent les effets indésirables, 60% s'il coexiste généralistes et gynécologues, et 56% s'il s'ajoute un centre avec service d'AMP (Figure 22.C). L'environnement médical ne semble pas influencer en tant que tel la connaissance sur les effets indésirables.



A.



B.

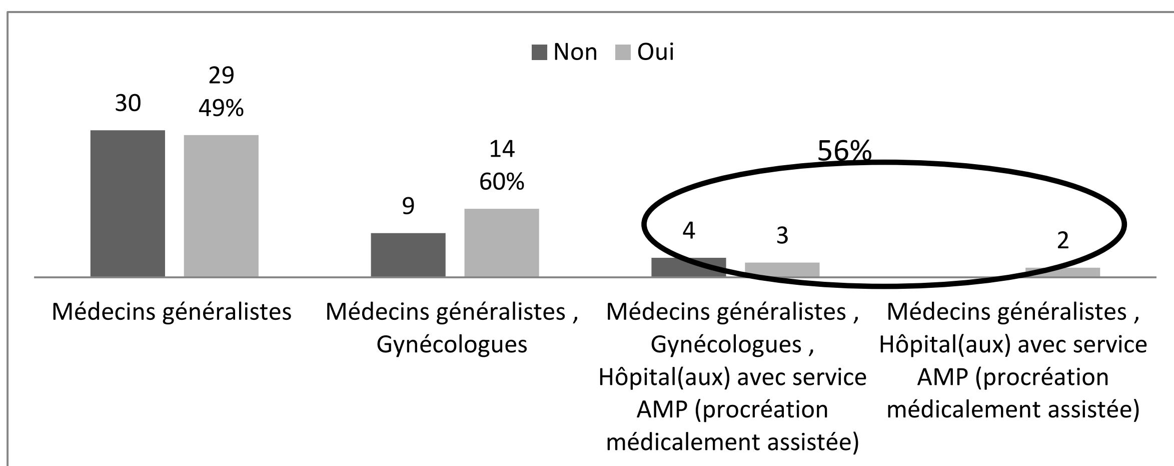
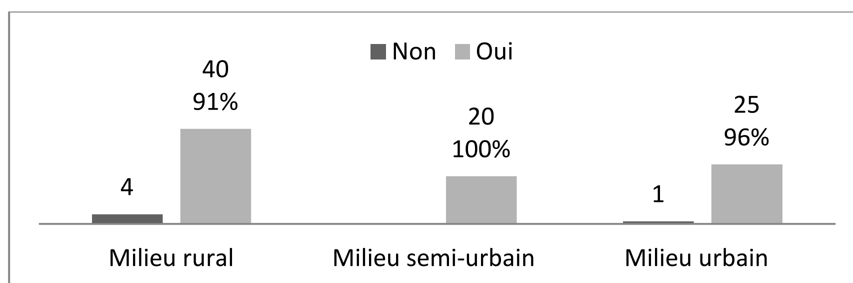
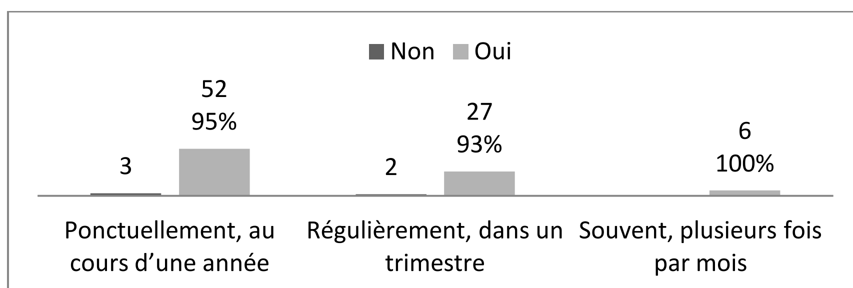
C.


Figure 22 : Influence du niveau d'urbanisation de l'officine, de l'environnement médical et de la fréquence de dispensation sur la connaissance des effets indésirables.

- ***La connaissance des conditions de stockage et d'utilisation des médicaments***

Quelles que soient les conditions, 90 à 100% des participants déclarent connaître les conditions de stockage et d'utilisation des médicaments de l'infertilité. Le milieu, la fréquence et l'environnement médical n'ont aucune influence sur cette connaissance (Figure 23).

A.


B.


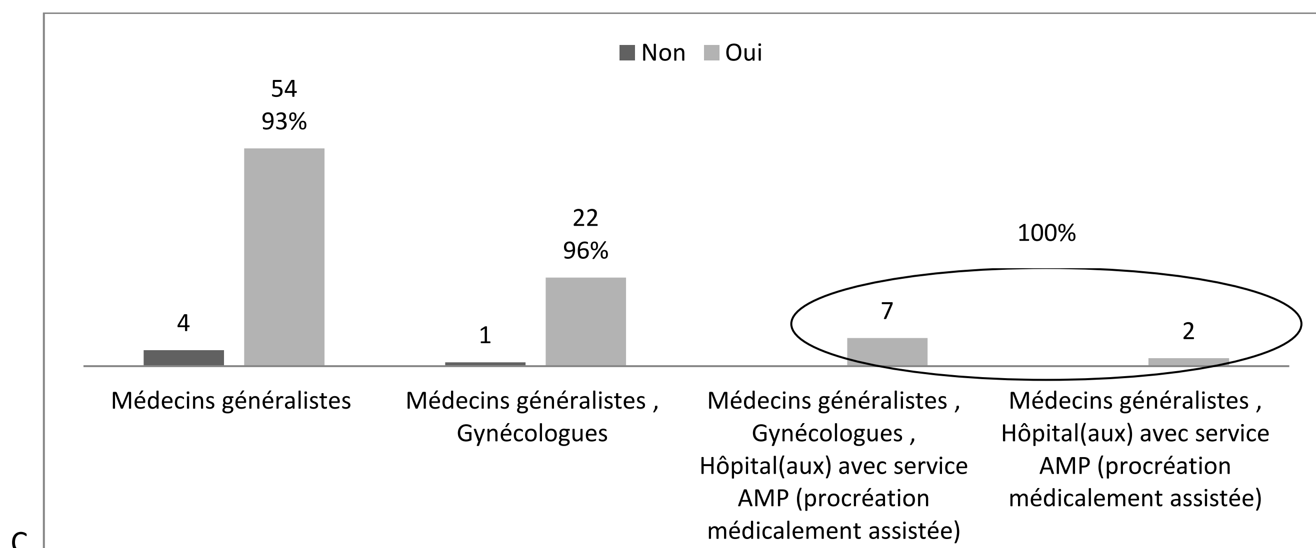
C.


Figure 23 : Influence du niveau d'urbanisation de l'officine, de l'environnement médical et de la fréquence de dispensation sur la connaissance des conditions de stockage et d'utilisation des médicaments de l'infertilité.

- ***La connaissance des recommandations hygiéno-diététiques***

Les participants du milieu rural, semi-urbain et urbain, déclarent connaître les recommandations hygiéno-diététiques, respectivement à 45, 35 et 44% (Figure 24.A). Ainsi, le milieu ne semble pas influencer cette connaissance.

Quand on observe la fréquence, 40% les connaissent en cas de délivrances ponctuelles, 42% si elles sont régulières et 67% si elles sont fréquentes (Figure 24.B). On peut penser que la connaissance des recommandations hygiéno-diététiques est plus aisée lorsque la fréquence des délivrances est plus élevée, mais étant donné que la population des participants concernés par une fréquence de dispensation élevée est peu représentée, et que les pourcentages obtenus pour les deux autres catégories sont très proches (40 et 42%), on ne peut pas réellement conclure.

41% des participants entourés uniquement de généralistes, 45% de ceux comptant généralistes et gynécologues et 40% entourés du trio généralistes/gynécologues/centre avec service d'AMP connaissent ces recommandations (Figure 24.C). L'environnement médical n'aurait alors aucune influence sur la connaissance des recommandations hygiéno-diététiques.

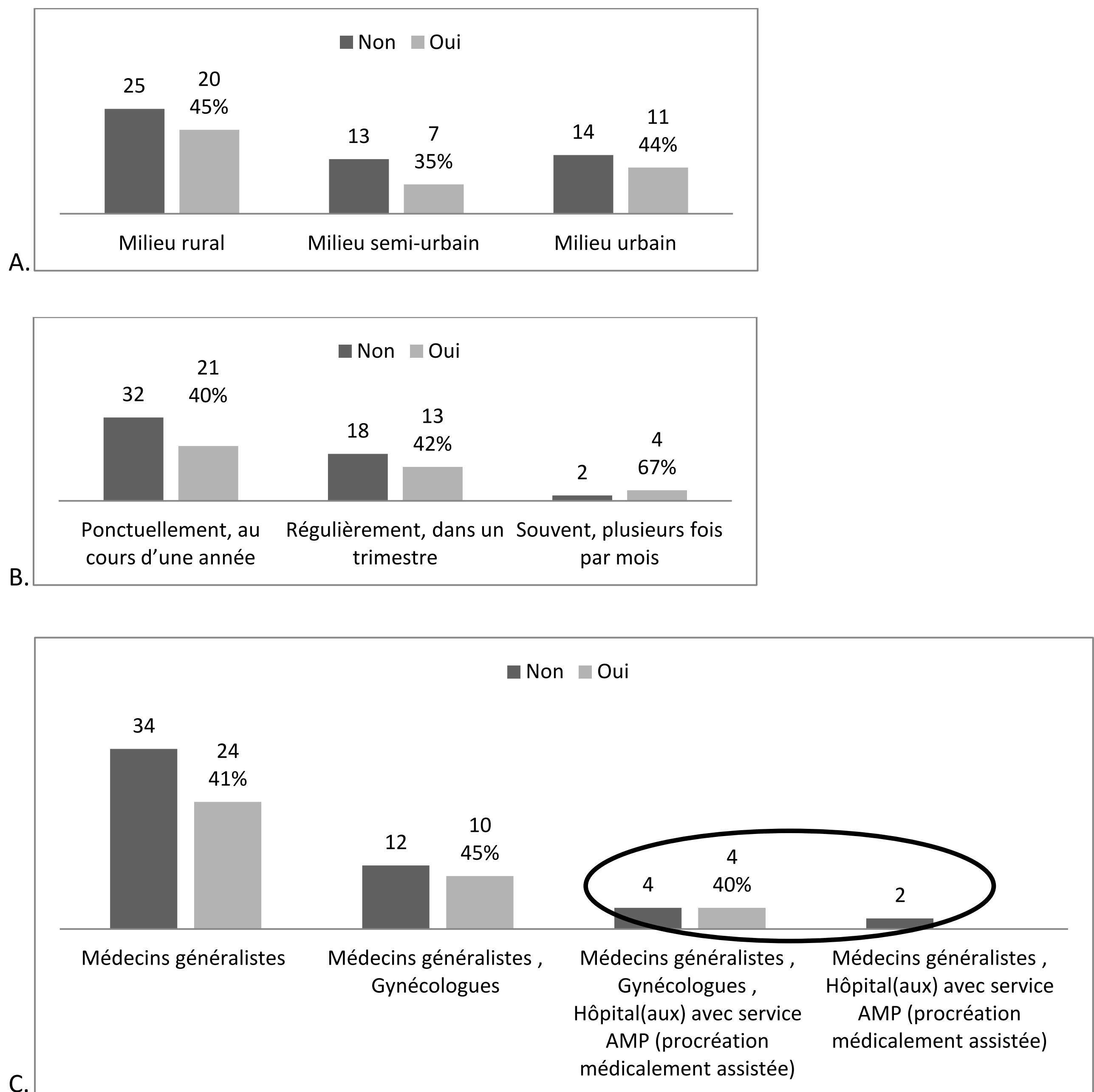


Figure 24 : Influence du niveau d'urbanisation de l'officine, de l'environnement médical et de la fréquence de dispensation sur la connaissance des recommandations hygiéno-diététiques.

- ***<u>Les échanges entre la patientèle et le personnel de l'officine</u>***

<u>La patentièle ouvre-t-elle le dialogue avec le personnel officinal ?</u>

Le but était de voir si le niveau d'urbanisation avait une incidence sur les réponses de la question 11 (« Etiez-vous déjà amené(e) à répondre à des interrogations de patientes inquiètes de ne pas pouvoir avoir d'enfants suite à des achats répétés de tests de grossesse et/ou d'ovulation dans votre officine »). La fréquence des dispensations et l'environnement

médical ne peuvent être liés au fait que la patientèle sollicite l'équipe officinale en vue de l'achat de tests, ils ne seront pas analysés.

60% des participants du milieu rural déclarent être sollicités par la patientèle. Ces chiffres décroissent avec le niveau d'urbanisation qui s'élève : 48% pour le milieu semi-urbain et 42% pour le milieu urbain (Figure 25). Le milieu géographique a donc une influence sur les échanges patients/personnel, les échanges en milieu rural étant privilégiés. Le pharmacien est-il le seul interlocuteur de proximité pouvant le renseigner, le rassurer ? Est-il plus disponible ? La taille de l'officine et le flux de la patientèle n'auraient-ils pas également une influence ?

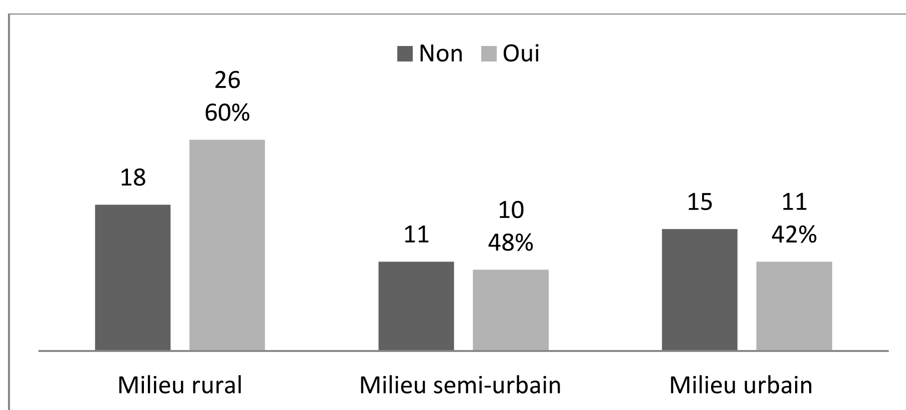


Figure 25 : influence du niveau d'urbanisation sur les échanges patientèle/personnel officinal.

<u>Le personnel officinal ouvre-t-il le dialogue avec la patientèle ?</u>

La question 12 « Dans ces conditions, étiez-vous amené(e) à aborder avec elles les traitements de l'infertilité et à les orienter vers un spécialiste ou un service d'AMP ? » est uniquement fonction du milieu et ne peut faire l'objet d'analyse avec l'environnement médical. Néanmoins, la fréquence des dispensations peut être rapprochée aux réponses à cette question étant donné qu'elle influence elle-même les connaissances sur l'infertilité, et par conséquent, améliorerait l'aisance du personnel officinal à aborder le sujet avec la patientèle.

Les données pour le milieu rural, semi-urbain, urbain sont respectivement de 55%, 25% et 32%, ce qui montre une fois encore que le milieu rural favorise les échanges avec la patientèle (Figure 26.A).

35% des participants délivrant rarement des ordonnances sur l'infertilité, 52% et 50% de ceux en délivrant régulièrement et souvent sont amenés à conseiller et orienter la patientèle (Figure 26.B). Ainsi, il semblerait que la fréquence des dispensations, par le biais des connaissances acquises lors de délivrances de plus en plus fréquentes, influencerait bien les échanges personnels/patientèle.

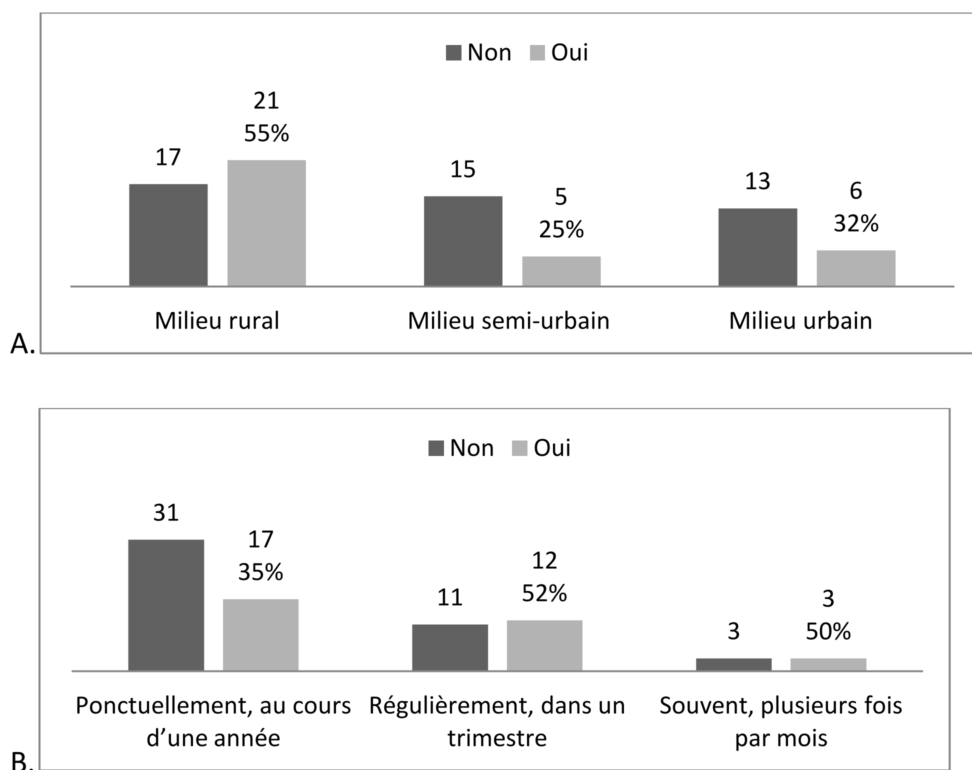


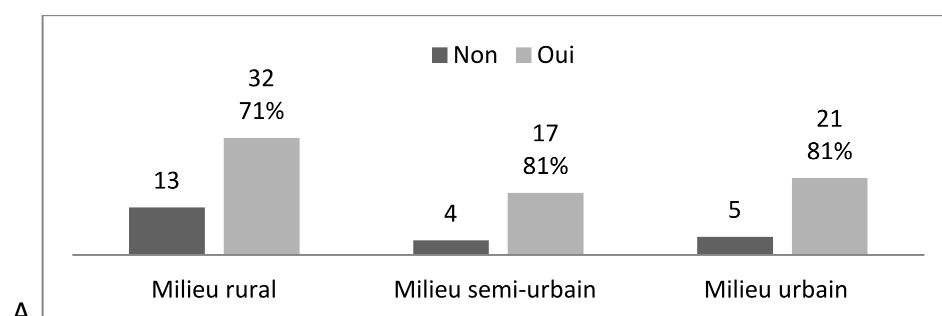
Figure 26 : influence du niveau d'urbanisation et de la fréquence de dispensation sur les échanges personnel officinal/patientèle.

- ***<u>Le désir d'une formation sur l'infertilité</u>***

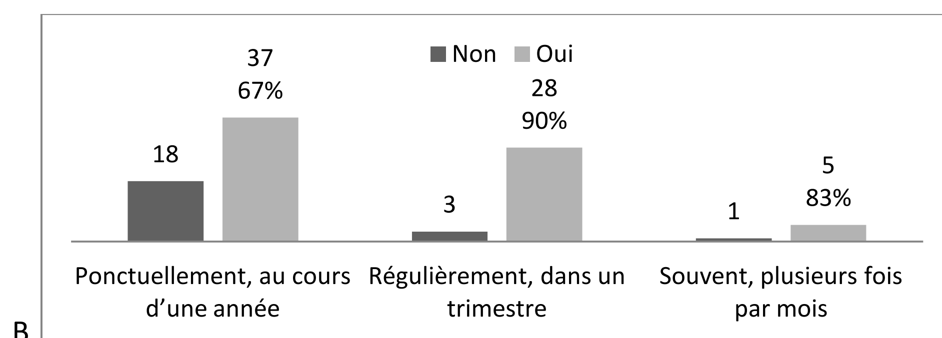
71% des participants du milieu rural, et 81% ex-æquo pour les milieux urbain et semi-urbain déclarent être favorables à une formation sur l'infertilité (Figure 27.A). Aussi, nous avons vu que la fréquence des dispensations augmentait en milieu urbain et était presque similaires en milieu rural et semi-urbain. Pour autant, le niveau d'urbanisation ne semble pas influencer le désir de formation. Chacun des milieux obtient un pourcentage élevé en faveur d'une formation, les motivations devant être propre à chacun. Par exemple, on peut supposer que les ruraux désirent une formation car ils sont les premières interfaces avec les patients, en milieu semi-urbain, pour mieux faire face aux délivrances…

67% des participants à délivrance ponctuelle, 90% à délivrance régulière et 83% à délivrance fréquente souhaiteraient une formation (Figure 27.B). On voit que les chiffres sont en chapeau de chinois : le plus faible pourcentage est attribué aux participants à délivrance ponctuelle (67%), on pourrait ainsi croire qu'une formation sur l'infertilité les intéresse moins du fait de la faible fréquence de dispensation ; le pourcentage le plus élevé concerne les participants à délivrance régulière (90%), ce qui laisse supposer qu'une formation leur serait utile pour mieux répondre aux patients confrontés à des problèmes d'infertilité ; 50% des participants à délivrance fréquente (83%) sont favorables à une formation, ce qui laisse supposer qu'une formation est nécessaire au même titre que les délivrances régulières, mais un peu moins du fait d'une fréquence plus élevée et de connaissances acquises à force de dispensation.

Selon que seuls des généralistes les entourent, ou le duo généralistes/gynécologues ou le trio généralistes/gynécologues/centre avec service d'AMP, respectivement 76%, 74%, et 80% des participants sont favorable à une formation (Figure 27.C). L'environnement médical ne semble donc pas influencer le besoin de formation.



A.



B.

C.

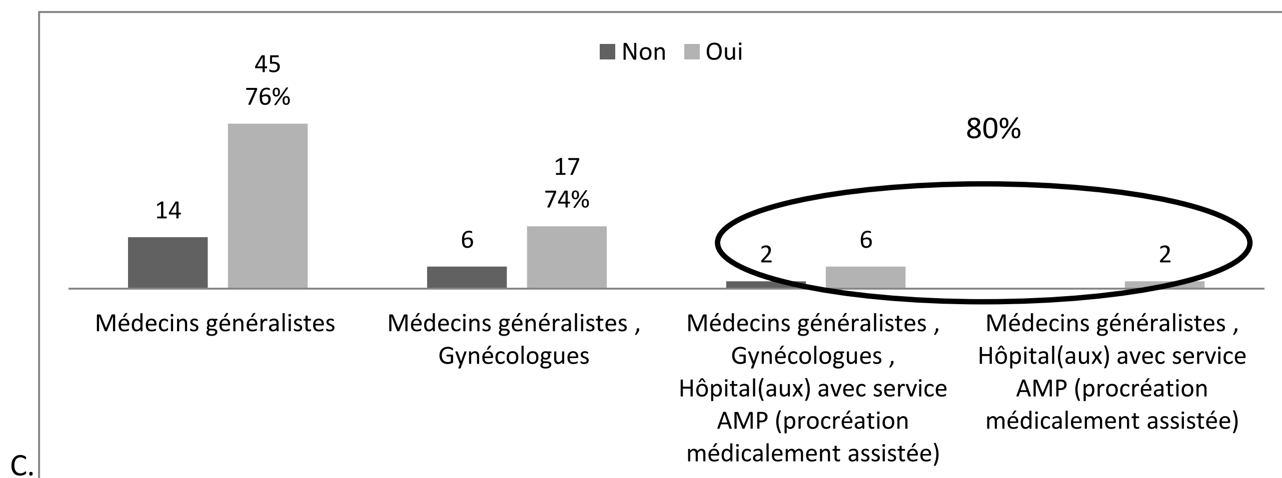


Figure 27 : Influence du niveau d'urbanisation de l'officine, de l'environnement médical et de la fréquence de dispensation sur le désir d'une formation sur l'infertilité.

2.3 Conclusion

Il apparait clairement que le niveau d'urbanisation influence la fréquence des dispensations : des fréquences plus élevées de dispensation sont attribuées au milieu urbain. Ce constat n'est sans surprise du fait qu'on a également pu établir que la plupart des spécialistes (gynécologues libéraux ou rattachés à un centre de PMA) exercent en milieu urbain et que leur présence augmente la fréquence des dispensations.

Aussi, la plupart des prescriptions concernent un protocole de stimulation ovarienne simple quelque soit le milieu, la fréquence et l'environnement médical.

De plus, la connaissance des conditions de stockage et d'utilisation des médicaments de l'infertilité semble être acquise par la plupart des sondés quelque soit le niveau d'urbanisation, la fréquence des dispensations et l'environnement médical. Cependant, ceci ne semble pas être le cas pour la connaissance des effets secondaires et des recommandations hygiéno-diététiques pouvant améliorer la fertilité, deux connaissances dépendant essentiellement de la fréquence des dispensations.

En effet, un peu plus de la moitié ignorent les recommandations hygiéno-diététiques à donner aux patientes en désir de grossesse. Ceci peut expliquer en partie une communication peu active entre le personnel de l'officine et la patientèle. Cette communication, outre les connaissances, semblent être influencée par le niveau

d'urbanisation : un échange équipe officinale/patientèle ou patientèle/équipe officinal parait privilégié en milieu rural.

En ce qui concerne la connaissance des effets indésirables des traitements de l'infertilité, la moitié des sondés répondent de pas les connaitre. Ce chiffre est trop important et nous sommes rassurés de voir, suite à ce constat, que la plupart des pharmaciens sont favorables à une formation sur l'infertilité et ses traitements.

3. La formation du pharmacien

3.1 Formation continue

3.1.1 Formation continue conventionnelle (FCC)

Née de la signature en 2006 de la convention nationale conclue entre l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie et les syndicats représentatifs des pharmaciens d'officine, la formation continue conventionnelle (FCC) des pharmaciens d'officine s'est mise en place en mai 2010.

La FCC a pour but de permettre l'actualisation et l'amélioration des connaissances acquises, ainsi que l'apprentissage des nouvelles pratiques professionnelles contribuant à la réalisation des impératifs de santé publique. L'optimisation de la qualité de la dispensation pharmaceutique est donc au cœur de la FCC [72].

La FCC s'adresse aux pharmaciens titulaires d'officine ayant adhéré à la convention. Les pharmaciens adjoints peuvent également suivre les actions de formation sur le contingent de journées dévolu aux pharmaciens titulaires, fixé à 6 journées de formation par an. Son indemnisation est prise en charge par la CPAM [73].

Or, les dernières sessions de FCC ont eues lieu fin 2012, le Développement professionnel continu (DPC), entré en vigueur le 1er janvier 2012, intégrant désormais ce dispositif.

3.1.2 Le Développement Professionnel Continu (DPC)

- **Définition**

Il s'agit du dispositif de formation continue obligatoire mis en place pour tous les professionnels de santé, y compris les pharmaciens (titulaires ou adjoints) et les préparateurs en pharmacie.

Il a été introduit par la loi HPST du 21 juillet 2009, et renforce l'obligation de formation continue pour les pharmaciens et les préparateurs. Il réunit en un seul dispositif la Formation pharmaceutique continue (FPC), la Formation continue conventionnelle (FCC) et l'Evaluation des pratiques professionnelles (EPP) [74].

- **Objectifs**

L'article L. 4236-1 du Code de la santé publique définit les objectifs généraux du DPC pour les professionnels de santé :

« Le développement professionnel continu a pour objectifs l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que la prise en compte des priorités de santé publique et de la maîtrise médicalisée des dépenses de santé. » [75].

- **Participation, financement, contrôle**

Chaque année civile, tout pharmacien et tout préparateur en pharmacie devra satisfaire à l'obligation de DPC en participant à un programme de DPC, annuel ou pluriannuel, ou en obtenant un diplôme universitaire évalué favorablement en tant que programme de DPC. Cette obligation est individuelle, mais peut s'inscrire dans une démarche collective, par exemple dans le cadre de l'équipe officinale.

Pour les pharmaciens titulaires, le financement du DPC est assuré par l'OGDPC (organisme gestionnaire du développement professionnel continu) via les fonds conventionnels. Pour les pharmaciens adjoints et les préparateurs en pharmacie, le financement est assuré par l'OPCA-PL ou l'OGDPC, via les abondements des pharmaciens titulaires à l'organisme collecteur.

Pour les pharmaciens, adjoints ou titulaires, le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens (CNOP) est chargé du contrôle de l'obligation annuelle de DPC. Si les textes prévoient un contrôle tous les 5 ans de cette obligation annuelle, l'Ordre des pharmaciens entend effectuer ce contrôle annuellement. Le contrôle s'effectuera sur la base d'attestation électronique de participation des pharmaciens à un programme de DPC.

Si le CNOP constate que le non-respect de l'obligation de DPC, il s'enquiert auprès du pharmacien des motifs expliquant cette carence et, selon les cas, lui propose un plan annuel personnalisé de DPC. Si ce plan n'est pas suivi par le pharmacien, ce manquement à l'obligation est susceptible de constituer un cas d'insuffisance professionnelle, sanction pouvant conduire à la suspension du droit d'exercer.

L'obligation de DPC pour les préparateurs en pharmacie relève de la responsabilité de l'employeur, tenu d'assurer lui-même le contrôle de l'obligation de DPC. L'employeur est par ailleurs tenu de prendre les dispositions permettant aux salariés de respecter leur obligation de DPC.

- **Choix et suivi des organismes et programmes**

Les programmes de DPC devront être conformes aux orientations nationales définies par le Ministère de la Santé chaque année. Ces orientations nationales pourront être complétées par des orientations régionales spécifiquement définies par les Agences régionales de santé (ARS). Il pourra s'agir de formation présentielle, de e-learning...

Pour les officinaux, le DPC devrait intégrer des actions sur le cœur de métier ainsi que sur le management et la communication.

Les méthodes utilisées et modalités pratiques d'organisation de ces programmes DPC sont déterminées par la HAS (Haute Autorité de Santé), après avis de la commission scientifique indépendante des Pharmaciens (CSIP). Cette dernière, mise en place en juillet 2012, a également pour mission d'évaluer les dossiers des organismes de formation qui seront enregistrés auprès de l'OGDPC, de définir les modalités d'appréciation des critères d'évaluation, de donner leur avis sur les orientations nationales.

Une méthode de DPC peut être basée sur :

- une activité d'analyse de pratique ou d'EPP
- une activité d'acquisition ou d'approfondissement de connaissances ou de compétences

Il s'agit de combiner ces deux activités dans le cadre d'une démarche permanente selon le schéma suivant.

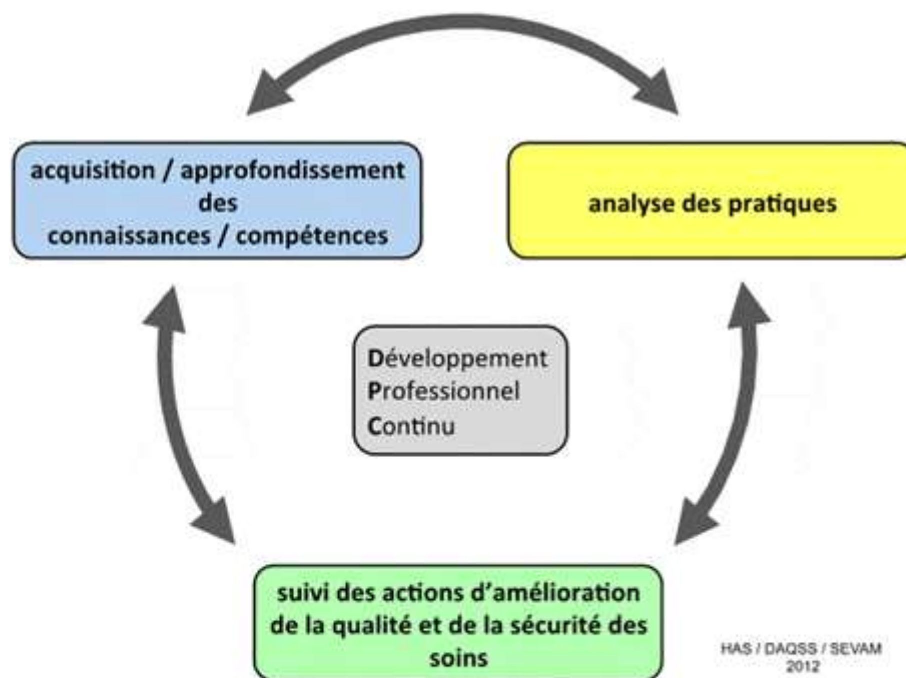


Figure 28 : schéma d'une méthode de DPC [76].

La liste des organismes enregistrés par l'OGDPC et évalués favorablement par les Commissions Scientifiques ainsi que leurs programmes de DPC devraient être établi avant fin 2012 et être publiés sur le site « www.mondpc.fr ».

Chaque organisme de formation (ou organismes de DPC) devra être enregistré auprès de l'Organisme gestionnaire du DPC (OGDPC) pour permettre aux professionnels de valider leur obligation de DPC.

Conclusion Générale

Le pharmacien d'officine a un rôle évident à jouer dans la prise en charge de l'infertilité. Pourtant, l'analyse des réponses au questionnaire que nous avons diffusé en Lorraine démontre clairement que les pharmaciens semblent dépourvus face aux couples infertiles se présentant à leur officine.

Les recommandations hygiéno-diététiques pouvant améliorer la fertilité ne sont pas toujours assimilées, ainsi que les effets secondaires imputables aux médicaments de la stimulation ovarienne. Les pharmaciens ne se sentent pas forcément à l'aise pour dialoguer avec les patients. Ils sont même majoritairement favorables à l'existence de formation dans ce domaine, avec une demande s'orientant préférentiellement vers la physiopathologie, les facteurs de risque, le déroulement du bilan féminin et masculin et les médicaments de l'infertilité.

Ceci appuie le constat des Docteurs Miguel et Fréour à Nantes, qui réalisent déjà depuis quelques années des formations destinées aux pharmaciens d'officine sur l'infertilité dans leur secteur.

En dehors de l'enquête que nous avons menée, l'objectif de ce travail de thèse était aussi de constituer un document destiné aux pharmaciens d'officine pour les aider dans l'exercice de leur profession au quotidien face aux interrogations des couples qui envisagent ou entrent dans une démarche d'AMP.

Il nous a paru important de rappeler les définitions relatives à l'infertilité, le déroulement du bilan d'infertilité pour un même couple, ainsi que les différentes techniques d'AMP utilisées à l'heure actuelle.

Il nous a semblé pertinent de décrire les médicaments de la stimulation ovarienne et les protocoles dans lesquels ils sont utilisés, afin que le pharmacien soit en mesure de vérifier la cohérence de la prescription, d'informer la patiente des effets indésirables et des examens de contrôle à effectuer.

Enfin, les conseils pour optimiser les chances de grossesse sont également consignés dans ce document, ce qui rentre dans le rôle important d'éducation que joue le pharmacien auprès de la population.

BIBLIOGRAPHIE

[1] **CHU de Toulouse** (page consultée le 16 octobre 2012). *L'infertilité.*
http://www.chu-toulouse.fr/-l-infertilite-

[2] **Zorn, J.-R., et Savale, M.,** *Stérilité du couple*. Elsevier Masson, 2005.

[3] **Lansac, J., et Guérif, F.,** AMP: l'assistance médicale à la procréation en pratique. Elsevier Masson, 2005.

[4] **Olivennes, F., Hazout, A., et Frydman, R.,** Assistance médicale à la procréation. Elsevier Masson, 2006.

[5] "L'assistance médicale à la procréation". *Le moniteur des pharmacies*, Cahier II : formation - ordonnance, 2007, 2680, p. 6‑15.

[6] **N. Vervloesem** (page consultée le 16 octobre 2012). *Natisens: site d'information sur la procréation médicalement assistée.*
http://www.natisens.com/#

[7] **Michael G.R. Hull, David J. Cahill,** Female infertility, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1998, vol. 27, p. 851-876.

[8] **Jin,M., Yu, Y., et Huang, H.,** An update on primary ovarian insufficiency, *Sci China Life Sci*, 2012, vol. 55, p. 677‑686.

[9] **Gruszka, M., Wilczyński, J., et Nowakowska, D.,** Prevalence of uterine malformations and their impact on fertility, *Ginekol. Pol.*, 2012, vol. 83, p. 517‑521.

[10] **Koch, J., Rowan, K., Rombauts, L., Yazdani, A, Chapman, M., et Johnson, N.,** Endometriosis and Infertility - a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence), *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012.

[11] **Hazard, J., et Perlemuter, L.,** Endocrinologie. Masson, 2000.

[12] **Hargreave, T., Ghosh, C.,** Male fertility disorders, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1998, vol. 27, p. 765-782.

[13] **Paavonen, J., et Eggert-Kruse, W.,** Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction, *Hum. Reprod. Update*, 1999, vol. 5, p. 433‑447.

[14] **Berthiller, J., et Sasco, A.-J.,** Smoking (active or passive) in relation to fertility, medically assisted procreation and pregnancy], *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2005, vol. 34 Spec No 1, p. 3S47‑54.

[15] **Sépaniak, S., Forges, T., et Monnier-Barbarino, P.,** Cigarette smoking and fertility in women and men, *Gynecol Obstet Fertil*, 2006, vol. 34, no 10, p. 945‑949.

[16] **De Mouzon, J., et Belaisch-Allart, J.,** Consequences on women's fecundity and on assisted reproductive technology, *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2005, vol. 34 Spec No 1, p. 3S112‑118.

[17] **Stewart, D E., Robinson, E., Goldbloom, D S., et Wright, C.,** Infertility and eating disorders, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1990, vol. 163, p. 1196‑1199.

[18] **Mmbaga, N., et Luk, J.,** The impact of preconceptual diet on the outcome of reproductive treatments, *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2012, vol. 24, p. 127‑131.

[19] **Rusz, V., Pilatz, V., Wagenlehner, F., Linn, T., Diemer, T., Schuppe, H. C., Lohmeyer, J., Hossain, H., et Weidner, W.,** Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility, *World J Urol*, 2012, vol. 30, p. 23‑30.

[20] **Micu, M. C., Micu, R., et Ostensen, M.,** Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies , *Arthritis Care Res (Hoboken),* 2011, vol. 63, p. 1334‑1338.

[21] **Skomsvoll, J. F., Rødevand, E., Koksvik, H. S., Salvesen, K. A., von Düring, V., Rygnestad, T., et Østensen, M.,** Reversible infertility from nonsteroidal anti-inflammatory drugs], *Tidsskr. Nor. Laegeforen.*, 2005, vol. 125, p. 1476‑1478.

[22] **Fish, J. D.,** Fertility preservation for adolescent women with cancer, *Adolesc Med State Art Rev*, 2012, vol. 23, p. 111‑122.

[23] **Lappi, M., et Borini, A.,** Fertility preservation in women after the cancer, *Curr. Pharm. Des.*, 2012, vol. 18, p. 293‑302.

[24] **THIS, P.,** *La revue du praticien médecine générale*, Procréation après un cancer, 2009, n° 824, p. 441‑2.

[25] **Droupy, S.** (page consultée le 24 octobre 2012). *Mise au point : médicaments et sexualité.*
http://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PF/2002/PF-2002-00120024-2/TEXF-PF-2002-00120024-2.PDF

[26] **Fivfrance** (page consultée le 16 octobre 2012). Portail d'information sur l'assistance médicale à la procréation.
http://www.fivfrance.com/

[27] **Guibert, J.**, *La revue du praticien médecine générale*, Suspicion d'infertilité, 2007, n° 768/69, p. 445-8.

[28] **Pharmacorama** (P. Allain) (page consultée le 11 novembre 2011). *Hormones hypophysaires : Gonadotrophines, FSH, LH et Prolactine.*
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Hormones_antehypophysairesa3_1.php

[29] **Pharmacorama** (P. Allain) (page consultée le 11 novembre 2011). *Estrogènes*.
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Estrogenesa2.php

[30] **Pharmacorama** (P. Allain) (page consultée le 11 novembre 2011). *Progestérone et Progestatifs.*
http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Estrogenesa2.php

[31] **Leininger, B**., Les marqueurs de la fertilité, 2010, cours magistraux 5°A de pharmacie, Nancy.

[32] **Durand, G., Beaudeux, J.-L,** *Biochimie Médicale, marqueurs actuels et perspectives,* Fertilité, reproduction, grossesse, Paris, Lavoisier, 2011, p. 321-34.

[33] "L'assistance médicale à la procréation". *Le moniteur des pharmacies,* cahier II-Formation, 2011, n°2908.

[34] **Frydman, R.,** L'Assistance médicale à la procréation, 3e, Presses Universitaires de France - PUF, 2004.

[35] **Jungwirth, A., Giwercman, A., Tournaye, H., Diemer, T., Kopa, Z., Dohle, G., et Krausz, C.,** European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update, *European Urology*, 2012, vol. 62, p. 324‑332.

[36] **Agence de la biomédecine** (page consultée le 18 octobre 2012). *Assistance médicale à la procréation.*
http://www.procreationmedicale.fr/

[37] **CRES** (page consultée le 18 octobre 2012). *AMP-CRES Chirurgie de la reproduction.*
http://www.amp-natecia.com/index.php/chirurgie

[38] **Merviel, P.,** Assistance médicale à la procréation. Editions Eska, 2006.

[39] "Les principales techniques d'AMP". *Le moniteur hospitalier*, 2002, n°143, p. 12-20.

[40] **Bergoignan Esper, C.,** L'AMP : une activité strictement encadrée. *Adsp* (en ligne), 2011, n°75.
www.hcsp.fr/explore.cgi/ad752831.pdf

[41] **Légifrance** (page consultée le 17 octobre 2012). *Code de la santé publique.*
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171132&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20121017. [Accessed: 17-oct-2012].

[42] **Publique-HP, A.,** L'assistance médicale à la procréation. Doin, 2003.

[43] **Kumar, P., Sait, S. F., Sharma, A., et Kumar, M.,** Ovarian hyperstimulation syndrome, *J Hum Reprod Sci*, 2011, vol. 4, p. 70‑75.

[44] **Ombelet, W., Martens, G., De Sutter, P., Gerris, J., Bosmans, E., Ruyssinck, G., Defoort, P., Molenberghs, G., et Gyselaers, W.,** Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study, *Hum. Reprod.*, 2006, vol. 21, p. 1025‑1032.

[45] **Shaw, J. L. V., Dey, S. K., Critchley, H. O. D., et Horne, A. W.,** Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy, *Hum Reprod Update,* 2010, vol. 16, p. 432‑444.

[46] **Bouyer, J., Coste, J., Shojaei, T., Pouly, J.-L., Fernandez, H., Gerbaud, L., et Job-Spira, N.,** Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France, *Am. J. Epidemiol.*, 2003, vol. 157, p. 185‑194.

[47] **Hippeläinen, M.,** Infertility and risk of cancer, *Duodecim*, 2012, vol. 128, p. 851‑857.

[48] **Maia** (page consultée le 6 novembre 2012). *L'infertilité chez la femme.*
http://www.maia-asso.org/20090412111/infertilite-et-sterilite/bilan-de-l-infertilite/infertilite-femme.html

[49] **Jungheim, E. S., et Odibo, A. O.,** Fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: a decision analysis of different oral ovulation induction agents, *Fertil Steril,* 2010, vol. 94, p. 2659‑2664.

[50] **Dorosz, P., Durand, D. V., et Jeunne, C. L.,** *Guide pratique des médicaments 2012*, 2011, 31e. Maloine.

[51] **e-vidal** (page consultée le 24 octobre 2012). *eVIDAL* .
http://use.evidal.net.bases-doc.univ-lorraine.fr/saumon/presentation?lib_classe_saumon=Di%E9t%E9tique%2C+r%E9gime+et+nutrition&id_classe_saumon=3&code=

[52] **Futurasciences** (page consultée le 23 octobre 2012). *Compléments alimentaires et grossesse, est-ce nécessaire?*
http://www.futura-sciences.com/fr/question-reponse/t/grossesse/d/complements-alimentaires-et-grossesse-est-ce-necessaire_446/

[53] **Université Médicale Virtuelle Francophone,** Nutrition de la femme enceinte (en ligne), 2011,
http://umvf.univ-nantes.fr/campusmaieutique/UE-nutrition/nutrition_enceinte/site/html/cours.pdf

[54] **CNGOF,** Supplémentation au cours de la grossesse (en ligne), 1997,
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_suppl_97.pdf

[55] **Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., et Willett, W. C.,** Use of multivitamins, intake of B vitamins and risk of ovulatory infertility, *Fertil Steril*, 2008, vol. 89, p. 668‑676.

[56] **Czeizel, A. E., Métneki, J., et Dudás, I.,** The effect of preconceptional multivitamin supplementation on fertility, *Int J Vitam Nutr Res*, 1996, vol. 66, p. 55‑58.

[57] **Tremellen, K., Miari, G., Froiland, D., et Thompson, J.,** A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment, *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2007, vol. 47, p. 216–221.

[58] **Agarwal, A., Gupta, S., et Sharma, R.,** Role of oxidative stress in female reproduction, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2005, vol. 3, p. 28.

[59] **Ruder, E. H., Hartman, T. J., Blumberg, J., et Goldman, M. B.,** Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility, *Hum. Reprod. Update*, 2008, vol. 14, p. 345‑357.

[60] **Wong, W. Y., Merkus, H. M. W. M., Thomas, C. M. G., Menkveld, R., Zielhuis, G. A., et Steegers-Theunissen, R. P. M.,** Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, *Fertil. Steril.*, 2002, vol. 77, p. 491‑498.

[61] **Poncelet, C., et SIFER, C.,** Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Springer, 2011.

[62] **Moslemi, M. K., et Tavanbakhsh, S.,** Selenium–vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate, *Int J Gen Med,* 2011, vol. 4, p. 99‑104.

[63] **Agarwal, A., et Sekhon, L. H.,** Oxidative stress and antioxidants for idiopathic oligoasthenoteratospermia: Is it justified ?, *Indian J Urol*, 2011, vol. 27, p. 74‑85.

[64] **Roqueta-Rivera, M., Stroud, C. K., Haschek, W. M., Akare, S. J., Segre, M., Brush, R. S., Agbaga, M.-P., Anderson, R. E., Hess, R. A., et Nakamura, M. T.,** Docosahexaenoic acid supplementation fully restores fertility and spermatogenesis in male delta-6 desaturase-null mice, *J. Lipid Res.*, 2010, vol. 51, no 2, p. 360‑367.

[65] **Pharméa,** Envie d'un bébé? Tout savoir pour optimiser vos chances de grossesse, 2011, p. 1-17.

[66] ***Inpes***, Le guide nutrition pendant et après la grossesse (en ligne), 2012, *www.inpes.sante.fr/cfesbases/catalogue/**pdf/1059**.pdf*

[67] ***Inpes***, Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé (en ligne), 2012, *www.inpes.sante.fr/cfesbases/catalogue/**pdf/1060**.pdf*

[68] **HAS**, Comment mieux informer les femmes enceintes (en ligne), 2005, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/infos_femmes_enceintes_rap.pdf

[69] **HAS**, Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer (en ligne), 2009
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet_de_grossesse_informations_messages_de_prevention_examens_a_proposer_-_fiche_de_synthese.pdf

[70] **CNGOF**, La prise en charge du couple infertile, extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique (en ligne), 2010,
http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_INFERTILITE_2010.pdf

[71] "Se former pour mieux prendre en charge la fertilité à l'officine". *Impact pharmacien,* 2011, n°285, p14-15.

[72] **WK Pharma** (page consultée le 22 octobre 2012). *Formation continue conventionnelle*.
http://www.wk-pharma.fr/outils/html/formation-continue-conventionnelle/3,3.1/3.1/organisme-formation-salarie-officine.html

[73] **Ameli** (page consultée le 22 octobre 2012). *Votre formation continue conventionnelle*.
http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/vous-former-vous-informer/votre-formation-continue-conventionnelle/les-themes-et-actions-de-formations-agreees-fcc.php

[74] **WK Pharma** (page consultée le 22 octobre 2012). *Développement Professionnel Continu.*
http://www.wk-pharma.fr/outils/html/obligation-formation-pharmaceutique/3,3.1/3.1/OPCA-PL-formation.html

[75] **Légifrance** (page consultée le 22 octobre 2012). *Code de la santé publique.*
http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=98B29C73FEA439028C0C09A188795CB2.tpdjo06v_2?idSectionTA=LEGISCTA000020897544&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20121022

[76] **HAS** (page consultée le 22 octobre 2012). *DPC, mode d’emploi.*
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1288606/dpc-mode-d-emploi

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 11 mars 2013

<table>
<tr>
<td>

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Charlène MORESI

Sujet :

Le Pharmacien d'Officine face à la prise en charge de l'Infertilité en Lorraine

Jury :

Président : **Béatrice FAIVRE, Professeur**
Directeur : **Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur**
Juges : **Catherine DILIGENT, Médecin biologiste**
Audrey SINDT, Praticien hospitalier biologiste

</td>
<td>

Vu,

Nancy, le 21.02.13

Le Président du Jury — Directeur de Thèse

B. FAIVRE

</td>
</tr>
<tr>
<td>

Vu et approuvé,

Nancy, le 22.02.13

Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,



Francine PAULUS

</td>
<td>

Vu,

Nancy, le 28.02.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6085.

</td>
</tr>
</table>

N° d'identification :

TITRE

Le Pharmacien d'Officine
face à la prise en charge de l'Infertilité en Lorraine

Thèse soutenue le 11 mars 2013

Par Charlène MORESI

RESUME :

L'infertilité concerne de nombreux couples et le pharmacien d'officine reste un interlocuteur privilégié vis-à-vis de ceux-ci. Face à l'initiative entreprise par le CHU de Nantes dans la formation des pharmaciens d'officine dans ce domaine et grâce aux échanges que nous avons pu établir avec les biologistes impliqués dans cette formation, nous avons construit un questionnaire relatif à la prise en charge de l'infertilité à l'officine que nous avons diffusé auprès des pharmaciens de la Région Lorraine. Le principal constat qui en ressort est que les pharmaciens ne se sentent pas toujours en mesure de fournir les informations nécessaires face aux prescriptions relatives au traitement de l'infertilité et aux interrogations de ces couples. Il n'est donc pas surprenant qu'une forte demande de formation sur l'infertilité à l'officine émane de notre enquête.

Ce travail de thèse avait également pour objectif de constituer un document de travail à l'attention des pharmaciens qui veulent en savoir davantage sur l'infertilité, les recommandations liées aux prescriptions médicamenteuses, ainsi que les conseils qui peuvent être prodigués pour augmenter les chances de procréation.

MOTS CLES :

Infertilité
Procréation médicalement assistée
Médicaments de la stimulation ovarienne
Recommandations à l'officine
Formation des pharmaciens

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
B. LEININGER	INSERM U954, NGERE Nutrition Génétique et exposition aux risques environnementaux Faculté de Médecine	**Expérimentale** ☒ **Bibliographique** **Thème**

Thèmes

1 – Médicament
2 – Hygiène/Environnement
3 – Biologie
4 – Alimentation – Nutrition
(5) – Pratique professionnelle